

*AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

ANCA-DIAGNOSTIK IN DER KLINISCHEN ROUTINE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Celia Katharina Attenberger

2018

*AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

ANCA-DIAGNOSTIK IN DER KLINISCHEN ROUTINE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Celia Katharina Attenberger

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Fleck
2. Berichterstatter: PD Dr. med. Achim Benditz
Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2019

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Systemische Vaskulitiden.....	5
1.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden	6
1.2.1 Granulomatose mit Polyangiitis (GPA , früher Wegener Granulomatose)	7
1.2.2 Mikroskopische Polyangiitis	12
1.2.3 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg Strauss Syndrom).....	13
1.3 Anti Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA)	16
1.3.1 Definition	16
1.3.2 Pathogenetische Rolle von ANCA	17
1.3.3 aktuelle klinische ANCA-Diagnostik.....	19
1.4 ANCA-Diagnostik in der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie des Asklepios Klinikums Bad Abbach	21
1.5 Ziel der Arbeit	21
2 Material und Methoden.....	22
2.1 Primärer Datensatz	22
2.2 Korrelation mit retrospektiv erhobenen klinischen Daten	23
2.2.1 Festlegung der Untersuchungs- und Kontrollgruppen	23
2.2.2 ANCA-IFT-Bestimmungen im Zeitraum 01.01.2014 bis 31.07.2017	24
2.2.3 Stammdaten der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppen	24
2.2.4 ANCA-assoziierte Vaskulitiden als Erstdiagnose im Studienzeitraum	25
2.2.4.1 Stammdaten der Patientengruppe mit Erstdiagnose einer ANCA-assoziierten Vaskulitis im Studienzeitraum.....	25
2.2.4.2 Anamnestische und klinische Daten	25
2.2.4.3 Ergebnisse des Reflextestings und weitere laborchemische Parameter.....	25
2.2.4.4 Diagnosen in der Patientengruppe	26
2.2.5 Anamnestische, klinische Daten in Untersuchungsgruppe und in den Kontrollgruppen.....	26
2.3 statistische Auswertung in Abhängigkeit des ANCA-IFT-Ergebnisses.....	26
3 Ergebnisse	28
3.1 Primärer Datensatz	28

3.1.1 ANCA-IFT-Testungen an der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie des Asklepios Klinikums Bad Abbach	28
3.1.2 Positive ANCA-IFT Ergebnisse und Ergebnisse in Proteinase 3- und Myeloperoxidase-Antikörper Tests	29
3.1.3 Zweifelhafte ANCA-IFT Ergebnisse und nachfolgende Ergebnisse in den Proteinase 3- und Myeloperoxidase-Antikörper Suchtests	29
3.1.4 Negative ANCA-IFT Ergebnisse und nachfolgende Ergebnisse in Proteinase 3- und Myeloperoxidase-Antikörper Suchtests	30
3.2 Korrelation der ANCA-IFT-Bestimmungen mit retrospektiv erfassten klinischen Daten	31
3.2.1 ANCA-IFT-Bestimmungen im Studienzeitraum Januar 2014 bis 2016	31
3.2.2 Stammdaten der Untersuchungs- und Kontrollgruppen	32
3.2.2.1 Stammdaten der Untersuchungsgruppe	32
3.2.2.2 Stammdaten der Kontrollgruppen	33
3.2.3 ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV) als Erstdiagnose (ED) im Studienzeitraum ..	33
3.2.3.1 Stammdaten der Patientengruppe mit ED AAV	33
3.2.3.2 Anamnestische und klinische Daten mit ED AAV	33
3.2.3.3 Ergebnisse des Reflextestings und weitere laborchemische Parameter bei ED AAV	34
3.2.3.4 Diagnosen	35
3.2.4 Retrospektiv erfasste klinische und laborchemische Daten der verschiedenen Patientengruppen	35
3.3 Statistische Auswertung in Abhängigkeit des ANCA-IFT-Ergebnis	37
3.3.1 Vergleich der Untersuchungsgruppe mit der Kontrollgruppe mit negativem ANCA-IFT-Ergebnis	37
3.3.2 Vergleich der Untersuchungsgruppe mit der Kontrollgruppe mit zweifelhaftem ANCA-IFT-Ergebnis	39
3.3.3 Vergleich der Kontrollgruppe mit zweifelhaftem ANCA-IFT-Ergebnis mit der Kontrollgruppe mit negativem ANCA-IFT-Ergebnis	41
3.4 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in der Untersuchungsgruppe und in den Kontrollgruppen	42
3.5 C-reaktives Protein in der Untersuchungsgruppe und in den Kontrollgruppen	44
4. Diskussion	45
4.1 Primärer Datensatz	45
4.2 ANCA-IFT-Ergebnisse und nachfolgende Ergebnisse in PR3- und MPO-AK-Tests	46
4.3 Korrelation der ANCA-IFT mit retrospektiv erfassten klinischen Daten und Bewertung der ANCA-IFT als Screening-Verfahren	47
4.4 Limitation und Stärken der Studie	50
5. Zusammenfassung	51

6 Literaturverzeichnis.....	53
7. Anhang	61
7.1. Abbildungsverzeichnis	61
7.2. Tabellenverzeichnis	61
7.3 Eidesstaatliche Erklärung	63
8. Danksagung	63
9. Lebenslauf.....	64

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
AK	Antikörper
DMARDS	Disease-modifying anti-rheumatic drugs
ED	Erstdiagnose
EPGA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
Entz.-rh.	Entzündlich-rheumatisch
IFT	Immunfluoreszenztestung
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
PR-3	Proteinase 3
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
RA	Rheumatoide Arthritis

1 Einleitung

1.1 Systemische Vaskulitiden

Vaskulitiden sind eine heterogene Gruppe verschiedener Erkrankungen, die durch Entzündungsreaktion in der oder um die Gefäßwand hervorgerufen werden, wodurch Minderperfusionen des jeweiligen nachgeschalteten Organs oder Gewebes verursacht werden können. Die verschiedenen Vaskulitiden unterscheiden sich in der Pathogenese, der Pathologie und in der klinischen Manifestation. Wenn eine Gefäßentzündung selbst die Ursache der Erkrankung ist, handelt es sich um eine primäre Vaskulitis. Sekundäre Vaskulitiden zeigen sich als Folge einer anderen Grunderkrankung [1–3].

Primäre systemische Vaskulitiden sind eigenständige Erkrankungen, die hauptsächlich das Gefäßsystem betreffen. Zur Einteilung und Vereinheitlichung der internationalen Nomenklatur wurde 1992 ein Klassifikationsystem nach der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) veröffentlicht. Diese Einteilung bezieht sich auf die Größe der hauptsächlich betroffenen Gefäße und unterscheidet Vaskulitiden der großen, mittelgroßen und kleinen Gefäße [4].

Die Nomenklatur von 1994 wurde 2012 in einer deutlicher erweiterten CHCC ergänzt. In dieser modifizierten Klassifikation, die in Tabelle 1 dargestellt wird, wurden weitere Erkenntnisse zu unterschiedlichen Vaskulitisformen mit den jeweiligen Definitionen und zur Ätiopathogenese aufgenommen. Ferner wurden sekundäre Vaskulitiden aufgenommen [5–7].

Tabelle 1: Nomenklatur systemischer Vaskulitiden [7]

Großgefäßvaskulitis	Takayasu-Arteriitis Riesenzellarteriitis
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße	Polyarteriitis nodosa Kawasaki-Syndrom
Kleingefäßvaskulitis	ANCA-assoziierte Vaskulitiden (MPA, GPA, EGPA) Immunkomplexvaskulitiden
Vaskulitis mit Befall von Gefäßen variabler Größe	Morbus Behçet Cogan-Syndrom
Einzelorganvaskulitis	Kutane leukozytoklastische Angiitis Kutane Arteriitis Primäre Angiitis des Zentralnervensystems Isolierte Aortitis Andere
Vaskulitis assoziiert mit systemischen Erkrankungen	Vaskulitis bei systemischen Lupus erythematodes Rheumatoide Vaskulitis Vaskulitis bei Sarkoidose Andere
Vaskulitis assoziiert mit möglicher Ätiologie	Hepatitis-C-Virus-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis Hepatitis-B-assoziierte Vaskulitis Syphilis-assoziierte Aortitis Medikamentenassoziierte Immunkomplexvaskulitis Medikamentenassoziierte ANCA-assoziierte Vaskulitis Malignomassoziierte Vaskulitis Andere

1.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Laut der erweiterten Chapel-Hill-Consensus-Konferenz-Definitionen von 2012 gehören zu den ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) - assoziierten Vaskulitiden die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher Wegener

Granulomatose), die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom). Bei diesen Krankheitsbildern sind vor allem kleine Arterien, Arteriolen, Kapillaren und Venolen betroffen [8,9]. Es handelt sich um pauciimmune Vaskulitiden, da das Auftreten von abgelagerten Immunkomplexen nur sehr gering oder gar nicht in den betroffenen Bereichen nachzuweisen ist. Die Antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA) spielen sowohl in der Diagnostik als auch in der Pathogenese eine wichtige Rolle [4,10].

1.2.1 Granulomatose mit Polyangiitis (GPA , früher Wegener Granulomatose)

Die Granulomatose mit Polyangiitis wurde erstmals 1939 von Friedrich Wegener als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben und erhielt in den darauf folgenden Jahren die Bezeichnung Wegener Granulomatose [11]. Da eine Beteiligung Wegeners an Menschenversuchen unter dem Naziregime nicht sicher ausgeschlossen werden kann und um die Nomenklatur durch systematische Bezeichnungen zu vereinheitlichen, einigte man sich in der erweiterten Chapel Hill Consensus Konferenz 2012 auf die Bezeichnung Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) [8,12].

Die GPA zeichnet sich histopathologisch durch eine nekrotisierende granulomatöse Vaskulitis der Niere und der oberen und unteren Atemwege aus. Granulomatöse Entzündungsvorgänge können zur Granulombildung des gesamten Körpers führen und in Destruktionen und Infiltrationen resultieren [13,14]. Zu Beginn der Erkrankung zeigen sich meist Symptome der oberen und unteren Atemwege (Initialphase oder „localized“) und münden in systemischen Manifestationen, welche organbedrohlich (generalisiert oder generalized) bis zum Organversagen (schwer verlaufend oder „severe“) oder nicht organbedrohlich (früh-systemisch oder „early systemic“) verlaufen können [15]. Zudem lässt sich noch ein anhaltend aktiver oder unter der Standardtherapie progredienter Verlauf (refraktär oder „refractory“) beobachten. Diese wichtigsten klinischen Situationen, sogenannte subsets, wurden durch die Auswertung der Ergebnisse multizentrischer prospektiver kontrollierter Studien von verschiedenen Arbeitsgruppen wie der European League against Rheumatism (EULAR) und der Europäischen Vaskulitis Gruppe (EUVAS) ermittelt und bilden die Basis der therapeutischen Optionen [16–18]. Die klinische Manifestation der GPA ist

generell sehr variabel [1]. Der Befall der oberen und unteren Atemwege, der bei circa der Hälfte der Patientin in der Initialphase auffällt, zeigt sich in unter anderen in Sinusitiden und blutig-borkigen Rhinitiden [19,20]. Die chronisch-destruierende Entzündung im HNO-Trakt kann zu dem typischen Bild einer Sattelnase führen. Auch pulmonale Granulome oder eine subglottische Stenose durch granulomatöse Veränderungen sind im Initialstadium möglich [16]. Weitere Symptome zeigen sich neben einer B-Symptomatik, Arthralgien, Arthritiden und Myalgien in der klinischen Manifestation von Lunge und Nieren. Die Lungen- und Nierenbeteiligung präsentiert sich zumeist in alveolären Hämorrhagien und nekrotisierenden Glomerulonephritiden. Bei circa 10-20 Prozent führt das systemische Stadium auch heute noch zu einer terminalen Niereninsuffizienz [19,20].

Eine Vaskulitis kann zur Vereinfachung im klinischen Alltag anhand der ACR-Kriterien von 1990 als GPA klassifiziert werden. Zur Klassifizierung einer GPA müssen von den vier Kriterien zwei vorhanden sein [16,21]. Eine weitere Klassifizierung kann anhand der Definitionen von GPA-Phänotypen und Krankheitsverläufen der European League Against Rheumatism (EULAR) erfolgen [22]. Eine neue Version der Klassifikationskriterien (ACR/EULAR-Klassifikationskriterien) befindet sich derzeit in Entwicklung [23].

Tabelle 2: ACR-Kriterien zur Klassifikation GPA [16]

Nasale/orale Entzündung (blutig-krustiger Schnupfen/orale Ulzera)
Pathologisches Röntgen Thorax mit Rundherden und/oder Infiltrationen
Pathologisches/nephritisches Urinsediment
Histologisch granulomatöse Veränderungen innerhalb oder in der Umgebung von Gefäßwänden

Tabelle 3: Definition von GPA-Phänotypen und Krankheitsverläufen (European League Against Rheumatism) [22]

Phänotyp bzw. Verlaufsform	Organmanifestation	ANCA-Status
Lokalisiert	Oberer und/oder unterer Respirationstrakt	Positiv/negativ
Früh-systemisch	Jede, ohne Organfunktion beeinträchtigende oder lebensbedrohliche Erkrankung	Positiv
Generalisiert	Renale oder andere Organfunktion beeinträchtigende Erkrankungen, Kreatinin $\geq 500 \mu\text{mol/l}$	Positiv
Schwer	Renales oder vitales Organversagen, Kreatinin $\geq 500 \mu\text{mol/l}$	Positiv
Refraktär	Progressive Erkrankungen, die nicht auf eine Standardtherapie anspricht	Positiv

Um Ausdehnung (durch den „Disease Extent Index“ DEI [24]) und Krankheitsaktivität (durch den Birmingham Vasculitis Activity Score BVAS[25]) genau zu bestimmen, sollte eine interdisziplinäre Diagnostik zumindest aus Internisten, HNO-Ärzten, Ophthalmologen und Neurologen erfolgen [16]. Nicht mehr therapierbare Veränderungen durch die Krankheit oder durch die bereits durchgeführte Therapie können im Vasculitis Damage Index [26] zusammengefasst werden. Wegen der Komplexität, Schwere und Seltenheit dieser Erkrankung sollte die Behandlung und Betreuung der Patienten an spezialisierten Zentren erfolgen [27].

Laborchemisch fällt neben erhöhten serologischen Entzündungsparametern (beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit, erhöhtes CRP, Leuko – und Thrombozytose) häufig eine Anämie auf. Die Anämie kann durch die chronische Entzündung oder als Blutungsanämie bei pulmonaler oder gastrointestinaler Hämorrhagie bedingt sein. In der Initialphase der GPA ist es auch möglich, dass sich keine Auffälligkeiten hinsichtlich dieser Laborparameter ergeben [16]. Nach den bisher gültigen Leitlinien zur ANCA-assoziierten Vaskulitiden von 2016 sollte in Übereinstimmung mit den Konsusempfehlungen von 2003 [28] eine zeitnahe ANCA-Bestimmung mit indirekter Immunfluoreszenz (IFT) durchgeführt werden, welche bei der GPA meist eine zytoplasmatische (cANCA) Fluoreszenz ergibt. Zur Bestätigung mittels der Detektion von Antikörpern gegen Proteinase 3 und Myeloperoxidase sollte die IFT durch einen antigenspezifischen Immunoassay ergänzt werden [27]. Bei der GPA ist das Zielantigen in 95% der Fälle die Proteinase 3 und in 5 % der Fälle die

Myeloperoxidase. Der ANCA-Nachweis ist in der Initialphase bei circa 50 Prozent der Patienten, in der Generalisationsphase bei circa 90 Prozent positiv [16].

Ein fehlender Nachweis von ANCA schließt daher eine GPA oder eine ANCA-assoziierte Vaskulitis nicht aus, auch beweist der Nachweis von ANCA ohne klinische Symptomatik das Vorliegen einer solchen Erkrankung nicht [16,27,29].

Für ein umfassendes Staging sind weitere diagnostische Maßnahmen mittels Bildgebung indiziert. Da die GPA vor allem den oberen und unteren Respirationstrakt betrifft und sich die häufigsten entzündlichen Vorgänge in den Nasenhaupthöhlen, Nasennebenhöhlen und in den Mastoiden finden, eignet sich hierfür die MRT-Untersuchung des Kopfes. Durch diese Untersuchung können zudem retrobulbäre Granulome detektiert werden. Um knöcherne Destruktionen zu erkennen, kann die Bildgebung des Kopfes durch eine kraniale CT-Aufnahme ergänzt werden [16]. Zur Erfassung von pulmonalen Rundherden, hat sich als Standarduntersuchung eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen durchgesetzt. Diese kann zur Aktivitätsbestimmung durch eine High-resolution-CT-Aufnahme des Thorax ergänzt werden [16,30,31]. Zur weiteren pulmonalen Diagnostik beziehungsweise zur Identifizierung einer alveolären Hämorrhagie kann eine Lungenfunktionsprüfung oder eine bronchoalveoläre Lavage genutzt werden [32]. Zur Erfassung einer renalen Beteiligung dient die Sonographie beider Nieren, die Urinsedimentuntersuchung, die Bestimmung von dysomorphen Erythrozyten im Urin, die glomeruläre Filtrationsrate, die Albumin-Kreatin-Ratio im Urin sowie die 24h-Kreatinin-Clearance mit Bestimmung der 24-h Proteinurie [32].

Als Goldstandard der diagnostischen Sicherung wird eine beweisende Biopsie aus klinisch betroffenem Gewebe gesehen [16,27]. Bei der GPA ist eine histopathologische Trias aus granulomatöser extravaskulärer Entzündung mit landkartenartigen Nekrosen und einer teils nekrotisierenden Kleingefäßvaskulitis typisch [33]. Für den Nachweis einer nekrotisierenden Vaskulitis und einer daraus resultierenden Glomerulonephritis sollte bei Verdacht auf eine renale Beteiligung eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Histologisch sind bei derartigen Glomerulonephritiden fokale segmentale Nekrosen des glomerulären Schlingenkonvolutes typisch [16].

Im Folgenden wird auf die prinzipielle Therapie von allen drei ANCA-assoziierten Vaskulitiden eingegangen. Die Basis der therapeutischen Optionen bildet die Unterteilung der Vaskulitiden in die oben erläuterten Krankheitsentitäten, die neben der GPA auch für die beiden anderen Vaskulitiden gültig sind [16]. Zudem richtet sich die Therapie nach den jeweiligen Therapiezielen, die analog zur Onkologie aus stadienadaptierter Remissionsinduktion, Remissionserhaltung und Management refraktärer Verläufe bestehen [16]. Nach den aktuellen Leitlinien sollte zur Remissionsinduktion bei einem potenziell organ- oder lebensbedrohlichen Verlauf eine Kombination aus hochdosierten Glukokortikoiden und Cyclophosphamid oder Rituximab verabreicht werden. Bei Patientinnen und Patienten mit noch bestehendem Kinderwunsch sollte nach Konsensus primär Rituximab verwendet werden. Für Patienten ohne potenziell organ- oder lebensbedrohliche Symptomatik wird die Gabe von Methotrexat empfohlen [27]. Als remissionserhaltende Therapie wird nach Induktionstherapie mit Cyclophosphamid und Glukokortikoiden unisono die Gabe von Azathioprin oder Methotrexat befürwortet. Für eine remissionserhaltende Therapie nach Induktionstherapie mit Rituximab, die Dauer dieser Therapie, eine prophylaktische Therapie mittels Trimethoprim/Sufamethoxazol und für eine dauerhafte niedrig dosierte Glukokortikoidgabe ergeben sich derzeit noch keine übereinstimmende Empfehlungen [27,34–36]. Patienten und insbesondere Patientinnen mit einem refraktären Verlauf sollten in einem spezialisierten Zentrum behandelt werden, damit die Möglichkeit besteht den Patienten auch experimentelle Behandlungen anzubieten [27].

Da das Risiko für kardiovaskuläre und thrombembolische Ereignisse bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden [37,38] erhöht ist, werden regelmäßige kardiovaskuläre Untersuchungen und präventive Maßnahmen einstimmig empfohlen [27]. Bei gesteigerter Entzündungsaktivität wird von der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der British Society of Rheumatology (BSR) eine Thrombembolieprophylaxe empfohlen [27,36]. Bezüglich weiterer supportiver Maßnahmen wird unisono zu einer Zystitisprophylaxe bei Cyclophosphamidgabe mittels der Gabe von MESNA und zur Pneumocystis-jerovecii-Prophylaxe mittels Trimethoprim/Sulfamethoxazol geraten [27]. Uneinigkeit herrscht dagegen bei der Empfehlung von Malignomscreenings, bei Osteoporoseprophylaxe, bei der Prophylaxe gegen Pilzinfektionen, bei einem Tuberkulosescreening, bei Impfungen, bei der Therapie bei Patienten im gebärfähigen Alter und hinsichtlich

Patientenschulungen. Patientenschulungen werden von der European/League against Rheumatism/European Renal Association (EULAR/ERA), der BSR und der DGRh empfohlen. In der Publikation der Canadian Vasculitis Research Networks wurde dieser Aspekt nicht thematisiert [27,34,36,38].

In den letzten Jahrzehnten hat sich das Langzeitoutcome von Patienten mit einer GPA deutlich gebessert [39,40], sodass die Langzeitmortalität von Patienten, die in spezialisierten Zentren behandelt werden, mit der Langzeitmortalität der Normalbevölkerung vergleichbar ist [19,20]. Durch neue Therapiestrategien konnten durch Cyclophosphamid verursachte Nebenwirkungen wie Neoplasie, Leukopenie, toxischer Knochenmarksschädigung und Infektion reduziert werden [19,20]. Dahingegen ist die Sterblichkeit im ersten Jahr der Erkrankung mit circa 11 Prozent immer noch hoch und in über 50 Prozent der Fälle durch Infektionen verursacht [41]. Überdies bestehen weiterhin hohe Rezidivraten bei bestehender remissionserhaltender Therapie vor allem bei mild verlaufender lokalisierter GPA [19,42], welche in chronischen, irreversiblen Organschäden resultieren können. Nach einem Jahr besteht bei circa 90 Prozent der Patienten mindestens eine Organschädigung [43], welche sich durch die granulomatöse Entzündung im HNO-Trakt am häufigsten als Taubheit (circa 25 Prozent) äußert. Komplikationen der systemisch verlaufenden GPA sind vor allem persistierende Proteinurie und Abnahme der GFR als Zeichen einer Nierenschädigung [43]. Als Komplikation der dauerhaften immunsuppressiven Therapie zeigt sich am häufigsten ein Steroid-induzierter Diabetes [43].

1.2.2 Mikroskopische Polyangiitis

Die mikroskopische Polyangiitis ist definiert als eine pauci - immune nekrotisierende Vaskulitis der Kapillaren, Venolen und Arteriolen. Teilweise können zudem auch kleine und mittelgroße Arterien mitbetroffen sein [4]. Sie wurde erstmals 1923 als „die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarteriitis nodosa“ beschrieben [44] und gilt seit 1992 als eigenständiges Krankheitsbild [1]. Die Inzidenz der MPA in Deutschland beträgt circa 3 Neuerkrankungen pro Jahr auf eine Millionen Einwohner [16].

Die Hauptmanifestation der MPA zeigt sich als nekrotisierende, pauci-immune Glomerulonephritis. Desweiteren kommt es häufiger zu einer Kleingefäßvaskulitis der Haut im Sinne einer leukozytoklastischen Kleingefäßvaskulitis. Ferner werden Mononeuritiden und Kleingefäßvaskulitiden in Skelettmuskulatur, Lunge, Gastrointestinaltrakt und HNO-Trakt [33,45] beobachtet. Eine Besonderheit der krankheitsspezifischen pulmonalen Manifestation sind fibrosierende Veränderungen, die mitunter auch als Erstsymptom auffallen. Als mögliche Ursache der Fibrose ist eine subklinische Hämorrhagie zu nennen [46]. In der nicht zwingend vorkommenden Prodromalphase der MPA zeigen sich klinisch eine eher unspezifische B-Symptomatik, sowie Arthralgien und Myalgien, weswegen die Erkrankung oftmals erst im systemischen Studium diagnostiziert wird [16]. Im generalisierten Stadium gilt die MPA als eine der häufigsten Ursachen eines lebensbedrohlichen pulmorenalen Syndroms mit nekrotisierender Glomerulonephritis, hämorrhagischer Alveolitis und neutrophiler Kapillaritis [33]. Die Diagnostik erfolgt analog zur GPA durch Anamnese, typische laborchemische Parameter, Bildgebung und Biopsien. Der ANCA-Nachweis mittels indirektem IFT ergibt bei einer MPA meist eine perinukleäre Fluoreszenz [16] und in der nachfolgenden ELISA-Untersuchung Antikörper gegen das Zielantigen Myeloperoxidase. Im Gegensatz zur GPA ist eine Bildgebung des oberen Respirationstraktes nicht zwingend notwendig, die anderen diagnostischen Schritte sollten aber analog zu den Ausführungen der GPA vorgenommen werden [16]. Die Therapie erfolgt analog zur GPA wie oben dargestellt mittels medikamentöser Immunsuppression und supportiver Maßnahmen. Im Vergleich zur GPA wird bei der MPA von einer schlechteren Prognose ausgegangen. Dies resultiert daraus, dass Patienten mit einer MPA durchschnittlich zehn Jahre älter sind und öfter eine Nierenbeteiligung mit Nierenfunktionsstörung vorliegt. Im Gegensatz zur GPA kommt es bei der MPA aber seltener zu Rezidiven [16].

1.2.3 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg Strauss Syndrom)

Die EGPA wurde erstmals durch Jakob Churg und Lotte Strauss 1951 beschrieben und als Churg Strauss Syndrom bezeichnet. Bereits zur Erstbeschreibung wurden die wesentlichen histologischen Kriterien, die aus einer nekrotisierenden Vaskulitis, Granulomen und extravaskulärer Vaskulitis bestehen, veröffentlicht [47]. Gemäß der erweiterten Chapel Hill-Konsensus-Konferenz 2012 wurde das Krankheitsbild als

nekrotisierende Vaskulitis der kleinen und mittelgroßen Gefäße mit dem histologischen Korrelat einer granulomatösen und eosinophilen Entzündung klassifiziert und dementsprechend als Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis bezeichnet [8,48]. Die EGPA ist eine seltene Vaskulitis mit einer Inzidenz von 1-3 Neuerkrankungen pro einer Million Einwohner jährlich. Auffällig an dieser Krankheit ist, dass die Inzidenz bei Patienten mit Asthma bronchiale deutlich höher bei 35 Neuerkrankungen pro Millionen Personen liegt [49,50]. Das klinische Erscheinungsbild ist sehr variabel und ist abhängig von der Organmanifestation, da die Beteiligung eines jeden Organs möglich ist [51]. Bei fast allen Patienten ist ein vorbestehendes Asthma bronchiale bekannt. Desweiteren zeigen 2/3 der Patienten eine Sinusitis und eine Polyposis nasi [48,51]. Eine Lungenbeteiligung präsentiert sich klinisch als Pneumonie, infekt-exazerbiertes Asthma oder als Pleuraergüsse, während pulmonale Hämorrhagien nicht sehr häufig zu beobachten sind. Bei circa 2/3 der Patienten zeigt sich eine kardiale und gastrointestinale Manifestation. Eine kardiale Manifestation kann neben einer eher milden Symptomatik bis zum akuten Herzversagen führen. Ferner finden sich sehr häufig neurologische Symptome, wobei sich die klassische Manifestation in einer Mononeuritis simplex zeigt [48]. Zur Diagnosestellung können die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 genutzt werden. Um eine EGPA zu klassifizieren, müssen vier von sechs Kriterien, die in Tabelle 4 dargestellt sind, erfüllt sein [48,52].

Tabelle 4: ACR-Klassifikationskriterien Churg-Strauss-Syndrom (heute EGPA)

Asthma
Sinusitis
Pulmonale Infiltrate
Bluteosinophilie (>10%)
Mononeuritis simplex
Biopsie mit dem Nachweis einer extravaskulären Eosinophilie

Laborchemisch zeigt sich oft eine hochgradige Bluteosinophilie. Im Gegensatz zu den anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden lassen sich erhöhte Serumspiegel von Immunglobulin E und dem eosinophil cationic protein (ECP) nachweisen [48]. Die Assoziation mit einem ANCA-Nachweis ist bei der EGPA im Vergleich zur MPA und

GPA am geringsten [53]. Bei 30 bis 50 Prozent der Patienten werden bei Erkrankungsbeginn ANCA, meistens als pANCA, nachgewiesen [48,54]. Ein weiterer Unterschied zu den anderen Vaskulitiden besteht in der Ausprägung bestimmter klinischer Symptome in Abhängigkeit des ANCA-Status. So finden sich bei mit positiven ANCA-Status häufiger vaskulitische Symptome wie Glomerulonephritiden. Im Gegensatz dazu präsentieren Patienten ohne ANCA-Nachweis vermehrt Symptome der eosinophilen Organinfiltration wie zum Beispiel Myokarditiden [54].

Zur Evaluierung der verschiedenen Organmanifestationen, zur Stadienbestimmung und zur Aktivitätsbestimmung sollten weitere diagnostische Schritte mittels bildgebender und nachfolgender invasiver Diagnostik erfolgen.

Bezüglich der Therapie ist die Datenlage bei der EGPA im Gegensatz zu den anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden ungenügend, weswegen sich einige therapeutische Strategien lediglich in der Analogie begründen lassen [53]. Analog zur GPA und MPA gilt auch bei der GPA das Prinzip der remissionsinduzierenden Therapie gefolgt von einer remissionserhaltenden Phase [53]. Bei der Therapieentscheidung der EGPA spielen fünf prognostisch relevante Faktoren eine Rolle. Diese bestehen aus Serumkreatinin $>1,58\text{mg/dl}$, Proteinurie $>1\text{g}$, einer gastrointestinale Beteiligung, Kardiomyopathie und ZNS-Beteiligung („five factor score“, FFS) [55]. Analog zur GPA und MPA herrscht auch bei der Behandlung der EGPA Einigkeit darüber, dass ein systemischer Verlauf mit potenziellen Organschädigungen immunsuppressiv mittels Kombination aus Rituximab oder Cyclophosphamid mit Glukokortikoiden zu behandeln ist [27,53,56,57]. Bei Verläufen ohne schwerwiegende Organschädigungen kann die Therapie als Glukokortikoid-Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Azathioprin oder Methotrexat erfolgen, wobei die Datenlage ungenügend scheint [58,59]. Als remissionserhaltende Therapie gelten Azathioprin und Methotrexat als Mittel der ersten Wahl [48,58]. Bezüglich der supportiven Therapie sollte vor allem auf das bei fast allen Patienten bestehende Asthma bronchiale geachtet werden. Zur Asthmakontrolle sollten die Patienten zudem auch immer pulmologisch betreut werden [48].

Die Prognose der EGPA hängt insbesondere von dem oben erläuterten FFS ab. Für Patienten ohne derartige Risikofaktoren besteht eine gute Prognose, während die Fünfjahresmortalität bei Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren auf circa 45

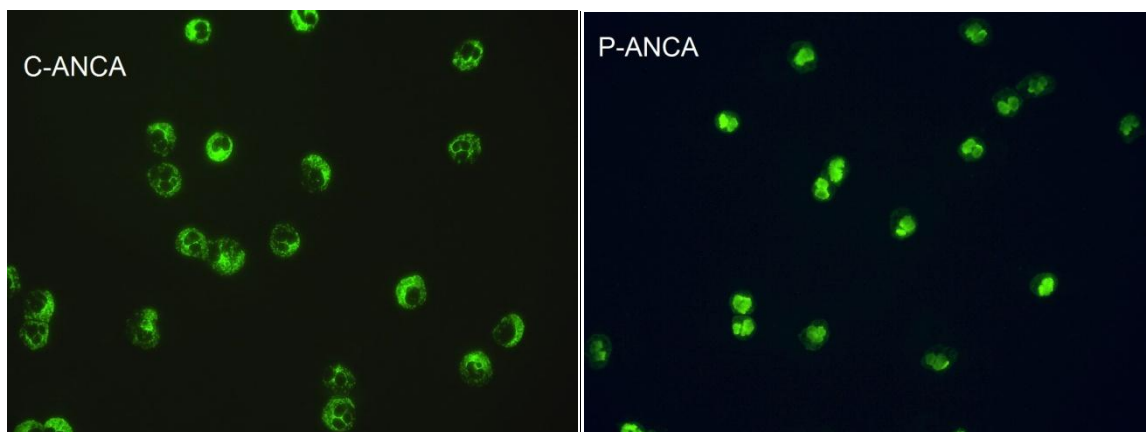
Prozent ansteigt [48]. Mehr als 80 Prozent der Todesfälle sind durch eine möglich kardiale Manifestation bedingt [60].

1.3 Anti Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA)

1.3.1 Definition

ANCA sind vor allem der Klasse der Immunglobuline G angehörende Autoantikörper, die gegen granuläre Bestandteile von neutrophilen Granulozyten und gegen monozytäre Lysosomen gerichtet sind [61]. Erstmals wurden diese im Jahr 1982 in serologischen Untersuchungen von Patienten mit segmentaler nekrotisierender Glomerulonephritis entdeckt [62]. Um die verschiedenen ANCA zu differenzieren, wird eine Untersuchung mittels indirekter Immunfluoreszenz und nachfolgend mit einem Antigenspezifischen ELISA verwendet [63], wodurch perinukleäre ANCA (pANCA), cytoplasmatische ANCA (cANCA) und xANCA (eine Mischform aus pANCA und cANCA) erkannt werden können. Während pANCA durch eine Fluoreszenz um den Zellkern gekennzeichnet sind, zeigen cANCA eine Fluoreszenz des Zytoplasma der Granulozyten [64,65]. Als Hauptzielantigen der pANCA konnte das Enzym Myeloperoxidase identifiziert werden, das Hauptzielantigen der cANCA ist Proteinase 3, eine neutrale Serinprotease [66,67].

Abbildung 1: c-ANCA und p-ANCA in Etanolfixierung



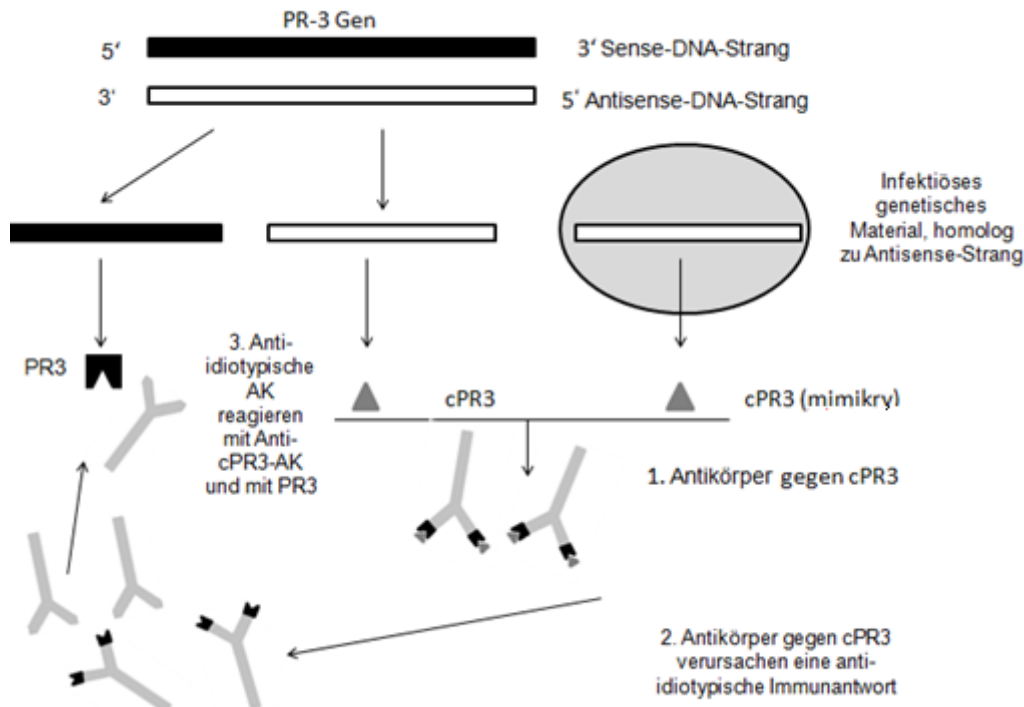
Seit der Entdeckung der ANCA konnten noch weitere Antigene ausgemacht werden, von denen aber derzeit nur Proteinase 3 und Myeloperoxidase wegen ihrer deutlichen Assoziation zu GPA, MPA und EGPA als klinisch relevant gelten [68].

1.3.2 Pathogenetische Rolle von ANCA

Bezüglich der Entstehung von ANCA und deren pathogenetischer Rolle bei den ANCA assoziierten Vaskulitiden existieren verschiedene Theorien.

Pendergraft und Kollegen postulierten, dass PR3-ANCA durch sogenannte Autoantigen-Komplementarität entstehen. Diese Theorie beruht darauf, dass ein Protein, das durch den Sense-Strang der DNA codiert wird, an das Protein bindet, das durch den dementsprechenden Antisense-Strang codiert wird. Dementsprechend werden die Autoantikörper nicht durch die Autoantigene oder deren Mimikry verursacht, sondern durch deren komplementären Antigene oder deren Mimikry. Dieses komplementäre Antigen kann entweder durch körpereigene Antisense-DNA oder durch identisches genetisches Material von Erregern kodiert werden. Im Folgenden kommt es zur Bildung von antiidiotypischen Antikörpern. Diese Antikörper induzieren wiederum die Bildung antiidiotypische Antikörper, die eine Kreuzreaktion mit Proteinase 3 zeigen [61,69].

Abbildung 2: Entstehung von PR3-ANCA nach der Autoantigen-Komplementaritätstheorie [69]



Es sind verschiedene Gensequenzen bekannt, die komplementär zu der humanen Proteinase 3-kodierenden-Sequenz sind. Diese finden sich unter anderen bei den Erregern *Staphylococcus aureus* und *Entamoeba histolytica*. Dementsprechend

zeigen sich zu Beginn einer ANCA assoziierten Vaskulitis oft grippale Symptome. Ferner besteht eine Assoziation zwischen chronischer nasaler Entzündung und dem vermehrten Auftreten von GPA [69–71].

Eine weitere Theorie zur ANCA-Entstehung bezieht sich auf eine möglich Fehlregulation in der Apoptose von neutrophilen Granulozyten. Nach der Apoptose von Neutrophilen werden deren granulozytären Bestandteile an die Zelloberfläche versetzt. Während im normalen Verlauf apoptotische Neutrophile von Makrophagen aufgenommen werden, kann es unter bestimmten Umständen dazu kommen, dass dendritische Zellen diese phagozitieren. Dies resultiert in der Präsentation von Autoantigenen und zur Aktivierung von T-Lymphozyten. Die alleinige dysregulierte Aufnahme durch dendritische Zellen scheint aber durch nachlassende Proliferation von T-Zellen nicht zur Entstehung von ANCA zu führen.

Eine weitere Ursache wird in der Anwesenheit von Tumor-nekrose-Faktor-Alpha vermutet, wofür auch die Influenza-ähnliche Symptomatik bei Erkrankungsbeginn spricht [61,61,72–74]. Ein pathogenetisches Modell zum Vorgang der Vaskulitisentstehung ist die Vaskulitis-Zytokin-Sequenz-Theorie. Neutrophile Granulozyten oder Monozyten, die durch Zytokine wie Interleukin 1 oder Tumornekrosefaktor-Alpha aktiviert wurden, verlegen die Antigene Proteinase 3 und Myeloperoxidase an die Zelloberfläche, wodurch eine Bindung von ANCA ermöglicht wird. Dies resultiert in der der Stimulierung der Immunzellen [75–77]. Ferner konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer bekannten ANCA assoziierten Vaskulitis die Proteinase 3-Expression signifikant höher ist. Die Proteinnase-3-Expression ist genetisch fixiert [16].

Durch die Bindung der verschiedenen Fragmente der ANCA an die Zielantigene werden neutrophile Granulozyten aktiviert. Die aktivierten Neutrophilen zeigen eine höhere Migrationstendenz mit gesteigerter Adhäsion an das Endothel, wodurch proteolytische Enzyme und proinflammatorische Zytokine freigesetzt werden und oxidativer Burst entsteht. Die Zytokinsekretion führt zur Rekrutierung von weiteren Entzündungszellen wie Monozyten und T-Zellen [61,68,73,78].

Auch T-Zellen wird in der Pathogenese der ANCA-assozierten Vaskulitiden eine tragende Rolle zugeschrieben. Dies erklärt sich durch renale T-Zell Akkumulation und deren Korrelation bezüglich der Nierenschädigung, durch die durch Proteinase

3 und Myeloperoxidase induzierte Proliferation von T-Zellen in Proben von betroffenen Patienten, durch erhöhte T-Zell-Marker bei einer aktiven ANCA-assoziierten Vaskulitis und durch die T-Zell- Abhängigkeit der hochaffinen ANCA [73,79].

Die Apoptose von ANCA-aktivieren Neutrophilen wird durch verspätete Expression von Apoptose-induzierenden Oberflächenmolekülen verzögert, wodurch es nicht zur Phagozytose mittels Makrophagen, sondern zur sekundären Nekrose der Neutrophilen kommt. Dies verstärkt den bereits vorhandenen entzündlichen Prozess durch die weitere Freigabe von proinflammatorischen Mediatoren [80]. Ferner kann durch ANCA die Polymerisation des aktinischen Zytoskeletts und damit eine Verringerung der Verformbarkeit der Granulozyten verursacht werden. Dieser Aspekt steht im Einklang mit dem Befall von kleinen und sehr kleinen Gefäßen [81].

Neben verschiedenen Risikogenen und genetischen Polymorphismen, die häufiger mit dem Vorliegen von ANCA und/oder einer ANCA-assoziierten Vaskulitis assoziiert sind, wurden durch intensive Forschung auch umweltbedingte Ursachen identifiziert [61].

Zusammenfassend wird aktuell davon ausgegangen, dass ANCA in der Pathogenese von AAV eine wichtige Rolle spielen, aber keine notwendige Bedingung darstellen [16].

1.3.3 aktuelle klinische ANCA-Diagnostik

Die ANCA-Bestimmung ist ein wichtiger laborchemischer Parameter in der Diagnostik der AAV, insbesondere der GPA und MPA [63]. Da sie unter anderen auch bei Kollagenosen, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, chronischen Lebererkrankungen und Infektionen auftreten, sind sie dennoch kein spezifischer Seromarker für Vaskulitiden [63].

Nach den aktuell noch gültigen Empfehlungen sollte eine ANCA-Diagnostik bei gesichertem klinischem Verdacht mittels indirekter Immunfluoreszenz auf ethanolfixierten Neutrophilen kombiniert mit einem antigenspezifischen Test für PR3-ANCA und für MPO-ANCA erfolgen [7,28,64]. Durch die Kombination von beiden Untersuchungen mit jeweiligem positiven Ergebnis, kann für die GPA (c-

ANCA/Proteinase3-ANCA) eine Spezifität von 99 Prozent und eine Sensitivität von 73 Prozent und für die MPA (p-ANCA/Myeloperoxidase-ANCA) eine Spezifität von 99 Prozent und eine Sensitivität von 67 Prozent erreicht werden [16,82,83].

Durch die Vorgehensweise in zwei Schritten und in der Kombination von unterschiedlichen Methoden kann die Diagnostik bei neuen Patienten zeit- und kostenintensiv sein. Da die Methodik der indirekten Immunfluoreszenz aufwendig ist, stehen die Ergebnisse meist nicht innerhalb eines Tages zur Verfügung. Zudem ist ein positiver ANCA-Befund seltener mit der Diagnose einer systemischen Vaskulitis assoziiert als ein positives Ergebnis im ELISA. Ferner ist die Auswertung der Fluoreszenz-Muster anfällig für Fehlinterpretationen. Daraus resultierend wird die Notwendigkeit der Etablierung von weiteren Untersuchungsmethoden zur ANCA-Detektion und eine Alternative zur zweistufigen diagnostischen Strategie zunehmend diskutiert [84].

Aktuell finden sich neben der klassischen ELISA verschiedene kommerziell verfügbare Festphasentechnologien wie der „Chemiluminoscent Immunoassay“ (CLIA) [85], der „Addressable Laser Bead Immunoassay“ (ALBIA) [84] und der „Fluorescent-Enzym Immunoassay“ (FEIA) [86]. Den erhältlichen Assays wird eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer GPA oder MPA zugesprochen [87]. In einer multizentrischen Studie im Jahr 2016 wurden diese neuen Technologien mit zwei etablierten Immunfluoreszenz-Verfahren verglichen. Hierbei konnte gezeigt werden dass die diagnostische Wertigkeit der Immunoassays und der indirekten Immunfluoreszenz mindestens gleichwertig ist [88]. Durch diese Ergebnisse und wegen der Nachteile der indirekten Immunfluoreszenz als Screeningmethode könnte der alleinige Einsatz eines antigenspezifischen Assays als initialer Schritt eine diagnostische Alternative darstellen [84]. Prinzipiell kann die ANCA-Testung optimiert werden, wenn diese nur bei klinischen Situationen mit einer sehr hohen Vortest-Wahrscheinlichkeit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis genutzt wird. In Zusammenschau aller Informationen ist ein alleiniger Nachweis von Proteinase 3 oder Myeloperoxidase-Antikörpern ohne typische Klinik nicht ausreichend für die Diagnosestellung oder Aktivitätsbeurteilung von GPA, MPA oder EGPA [84].

1.4 ANCA-Diagnostik in der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie des Asklepios Klinikums Bad Abbach

An der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie des Asklepios Klinikums Bad Abbach ist die Bestimmung des ANCA - IFT Teil des standardisiert vorgesehenen Aufnahme - und Routinelabor für alle rheumatologisch stationär aufgenommenen Patienten und für erstmalige Vorstellungen der ambulant behandelten Patienten. Den internen Laborrichtlinien entsprechend erfolgt bei positiven oder zweifelhaften ANCA-IFT-Ergebnissen immer eine Bestimmung der Proteinase und Myeloperoxidase Antikörper. Diese nachgeschalteten ELISA-Untersuchungen werden von den Laborkräften jeweils eigenständig veranlasst. Zusätzlich konnten aber auch Proteinase 3 und Myeloperoxidase ohne die Bestimmung des ANCA-IFT isoliert angefordert werden.

Die Bestimmung der spezifischen Antikörper erfolgte seit 2011 durch einen Chemiluminoscent Immunoassay“ (CLIA) der Firma Werfen. Da es während eines kurzen Zeitraums 2015 zu technischen Problemen hinsichtlich der CLIA kam, wurde in dieser Zeit auf eine ELISA-Messung zurück gegriffen.

1.5 Ziel der Arbeit

Durch die vorliegende Arbeit soll der klinische Wert eines generellen ANCA-Screenings für Patienten, die sich ambulant oder stationär zur rheumatologischen Abklärung in ein spezialisiertes Zentrum begeben, beschrieben werden. Zu diesem Zweck sollte ermittelt werden, wie viele Bestimmungen von ANCA-IFT, Proteinase 3-AK und Myeloperoxidase-AK im Studienzeitraum durchgeführt wurden, und wie viele der positiven ANCA-IFT-Ergebnisse mit dem Nachweis von PR3-AK und MPO-AK vergesellschaftet sind. Nachfolgend sollte festgestellt werden, durch wie viele der positiven ANCA-IFT-Ergebnisse erstmalig eine AAV diagnostiziert werden konnte. Desweiteren sollte ermittelt werden, in welchem Ausmaß die jeweiligen ANCA-IFT-Ergebnisse die Ergebnisse der PR3- und MPO-AK-Testungen vorhersagen können.

2 Material und Methoden

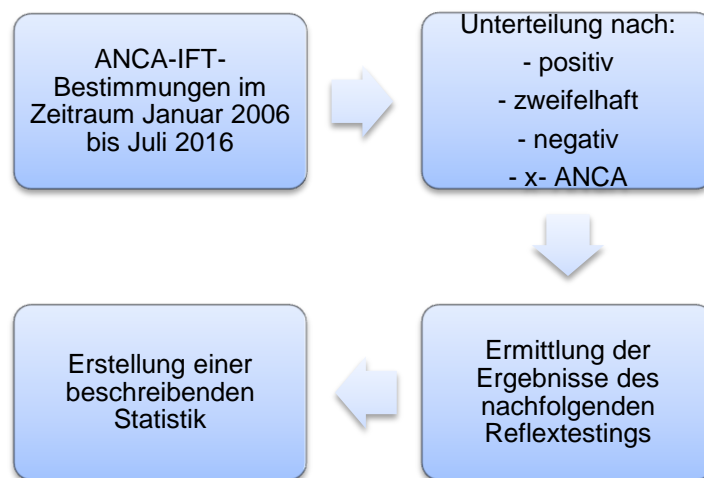
2.1 Primärer Datensatz

Alle ANCA-IFT-Bestimmungen, die bei Patienten aus der rheumatologischen Hochschulambulanz, der Privatambulanz und von den rheumatologischen Stationen der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie im Asklepios Klinikum Bad Abbach durchgeführt worden waren, wurden für den Zeitraum 01.08.2006 bis 31.07.2016 aus dem Laborinformationssystem ermittelt. Für diesen Zeitraum wurden zudem alle Anti-PR3-Antikörper und Anti-MPO-Antikörper-Bestimmungen erfasst. Zur statistischen Auswertung wurde unter Beachtung der Datenschutzbestimmungen daher anhand des Laborinformationssystems ein pseudonymisierter Datensatz zur weiteren Auswertung im Rahmen der Studie generiert. Für alle rheumatologisch stationär aufgenommenen Patienten und für erstmalige Vorstellungen der ambulant behandelten Patienten war die Bestimmung des ANCA-IFT Teil des standardisiert vorgesehenen Aufnahme- bzw. Routinelabors. Den internen Laborrichtlinien entsprechend sollte bei positiven oder zweifelhaften ANCA-IFT in dem ausgewerteten Zeitraum als Reflextest immer eine nachfolgende Bestimmung der Proteinase3/Myeloperoxidase-Antikörper erfolgen. Diese Nachuntersuchung wurde aber jeweils manuell von den Laborkräften, und nicht automatisiert, veranlasst.

Es bestand zudem die Möglichkeit, PR3 und MPO Bestimmungen ohne ANCA-IFT separat im Labor anzufordern.

Nachfolgend wurden den ANCA-IFT die durch die gleiche Labornummer zugehörigen PR3 und MPO Bestimmungen zugeordnet und eine beschreibende Statistik aller durchgeführten Tests erhoben.

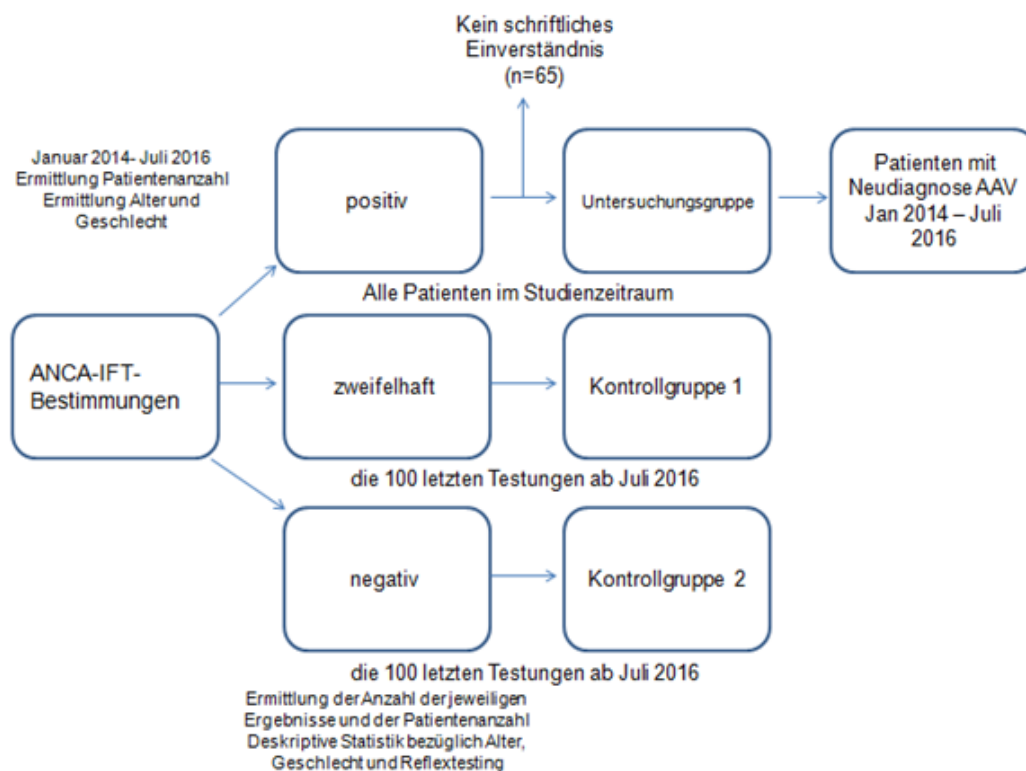
Abb. 3: Ermittlung aller ANCA-IFT-Bestimmungen im Studienzeitraum



2.2 Korrelation mit retrospektiv erhobenen klinischen Daten

2.2.1 Festlegung der Untersuchungs- und Kontrollgruppen

Abb. 4: Ermittlung der Patientengruppen zur retrospektiven klinischen Auswertung



Für den Studienzeitraum Januar 2014 bis Juli 2016 wurden weitere Daten erhoben und anhand der Laborauftragsnummern und der Patientenidentifikationsnummern ein pseudonymisierter Datensatz erstellt.

Zuerst wurden alle positiven ANCA-IFT erfasst und dann ein Datensatz mit jeweils nur der ersten im Studienzeitraum pro Patient durchgeführten Bestimmung selektiert. Als Kontrollgruppen wurden jeweils 100 Patienten mit negativem und zweifelhaftem ANCA-IFT-Ergebnis bestimmt, diese setzten sich aus den jeweils 100 letzten Patienten mit dem jeweiligen Testergebnis seit Juli 2016 zusammen. Für die retrospektive klinische Auswertung wurden nur die Daten von Patienten genutzt, die ihr schriftlich erklärtes Einverständnis zu der Studie bezüglich der retrospektiven Datenauswertung ihrer Krankenakte zuvor gegeben hatten. Alle für die Studie erhobenen Daten wurden nur pseudonymisiert erhoben und somit nicht rückverfolgbar elektronisch auf Passwort geschützten Computern gespeichert.

2.2.2 ANCA-IFT-Bestimmungen im Zeitraum 01.01.2014 bis 31.07.2017

Es wurden für diesen Studienzeitraum zuerst alle ANCA-IFT erfasst und eine beschreibende Statistik der Ergebnisse erhoben.

2.2.3 Stammdaten der Untersuchungsgruppe und der Kontrollgruppen

Die Stammdaten Alter und Geschlecht in der Studiengruppe und in den Kontrollgruppen wurden anhand der Patientenidentifikationsnummer aus den elektronischen Krankenakten erfasst. Die Altersspanne und das mediane Alter wurden ermittelt. In der Gruppe der Patienten mit positivem ANCA-IFT-Ergebnis wurden zudem die Geschlechtsverteilung und das Patientenalter für die Patienten ohne vorliegende Einverständniserklärung erfasst, um eine durch die Einverständnisprozedur ausgelöste ungewollte Selektion beurteilen zu können.

2.2.4 ANCA-assoziierte Vaskulitiden als Erstdiagnose im Studienzeitraum

Mithilfe der Entlassbriefe in den elektronischen Krankenakten wurde ermittelt, wie viele ANCA assoziierte Vaskulitiden im Studienzeitraum erstmals diagnostiziert wurden

2.2.4.1 Stammdaten der Patientengruppe mit Erstdiagnose einer ANCA-assoziierten Vaskulitis im Studienzeitraum

Nachdem die Patienten erfasst wurden, bei welchen im Studienzeitraum erstmals eine ANCA-assoziierte Vaskulitis diagnostiziert wurde, wurden für diese Patientengruppe die Geschlechtsverteilung, die Altersspanne und das mediane Alter ermittelt.

2.2.4.2 Anamnestische und klinische Daten

Aus den elektronischen Krankenakten wurde ermittelt, ob sich die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt erstmalig an der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie oder erstmalig rheumatologisch vorstellten. Zudem wurde aus den Entlassbriefen entnommen, ob bereits zuvor eine ANCA-assoziierte Vaskulitis oder eine andere rheumatologisch-entzündliche Erkrankung bekannt war und ob bereits eine Therapie mit Kortikosteroiden oder mit weiteren antirheumatischen Medikamenten durchgeführt wurde. Auch die klinische Präsentation wie das Auftreten von Fieber in den vorangegangenen sieben Tagen, Arthralgien oder Arthritiden wurde durch die ärztlichen Berichte aus den elektronischen Krankenakten erfasst.

2.2.4.3 Ergebnisse des Reflextestings und weitere laborchemische Parameter

Aus dem primären Datensatz wurde überprüft, ob bei allen Patienten ein Reflextesting bezüglich der Myeloperoxidase- oder Proteinase3-Antikörper durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der jeweiligen Tests wurden festgehalten.

Zudem wurden weitere laborchemische Parameter aus dem Laborinformationssystem ermittelt. Diese und deren Normwerte sind folgender Tabelle zu entnehmen

Tabelle 5: Untersuchte Laborchemische Parameter und klinikinterne Normwerte

Laborparameter	Klinikinterne Normwerte
Blutsenkungsgeschwindigkeit 1	♀ Bis 30 mm/h; ♂ bis 20 mm/h
C-reaktives Protein	0,5 – 5 mg/l
Hämoglobin	♀: 11,5 – 16,4 g/dl ; ♂:13,5 – 18,0 g/dl
Leukozyten	4,4 – 10 Tsd/µl
Thrombozyten	140 – 440/nl
Kreatinin	♀: 0-0,9mg/dl; ♂:0-0,12mg/dl
Rheumafaktoren	< 14 U/ml
CCP-Antikörper	< 17 U/ml
ANA-Titer	im Verhältnis angegeben
U-Status <ul style="list-style-type: none"> • Proteinurie • Erythrozyturie • Leukozyturie 	Nachweisbar / nicht nachweisbar
Zylindrurie im Urinsediment	Nachweisbar / nicht nachweisbar
Eiweiß-Kreatinin-Quotient (Urin)	< 120mg/g

2.2.4.4 Diagnosen in der Patientengruppe

Abschließend wurde aus den Entlassbriefen die genaue Klassifikation der AAV wie GPA, MPA, EGPA oder undifferenzierte AAV entnommen.

2.2.5 Anamnestische, klinische Daten in Untersuchungsgruppe und in den Kontrollgruppen

Für die Untersuchungsgruppe (Patientengruppe mit positivem ANCA-IFT-Ergebnis) und die beiden Kontrollgruppen wurden weitere anamnestische und klinische Daten analog zu 2.2.3.2 und laborchemische Parameter analog zu der in 2.2.3.3 aufgeführten Tabelle ermittelt und in einer weiteren Tabelle zusammengefasst.

2.3 statistische Auswertung in Abhängigkeit des ANCA-IFT-Ergebnisses

Zur statistischen Auswertung wurde die Version 22 des SPSS-Statistik-Programms verwendet. Für die dichotomen Variablen wie Geschlecht, rheumatologische

Erstvorstellung, Erstvorstellung in Bad Abbach, Vorbehandlung mit Steroiden, bekannte rheumatologisch entzündliche Erkrankung, bekannte Basistherapie mit DMARDs, Fieber in den letzten sieben Tagen, vorhandene Arthralgie, vorhandene Arthritis, positiver ANA-Titer, Leukozyturie, Proteinurie, Zylindurie, Erythrozyturie sowie positive Rheumafaktoren und positiver Antikörpertiter gegen CCP wurden Chi-Quadrat-Tests nach Pearson durchgeführt. Falls dieser wegen einer zu kleinen erwarteten Häufigkeit nicht genutzt werden konnte, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Für die metrischen Variablen wie Leukozyten, Thrombozyten, Kreatinin, Eiweiß-Kreatinin-Quotient, Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-Reaktives Protein wurde die jeweiligen Mittelwerte in den verschiedenen Patientengruppen berechnet und daraufhin ein T-Test durchgeführt. Bei allen Tests wurde jeweils die Untersuchungsgruppe mit der Kontrollgruppe mit negativem ANCA-IFT-Ergebnis, die Untersuchungsgruppe mit der Kontrollgruppe mit zweifelhaftem ANCA-IFT-Ergebnis und die Kontrollgruppen untereinander statistisch verglichen. Für jeden Test wurde ein Signifikanzniveau von $p=0,05$ (5%) festgelegt.

.

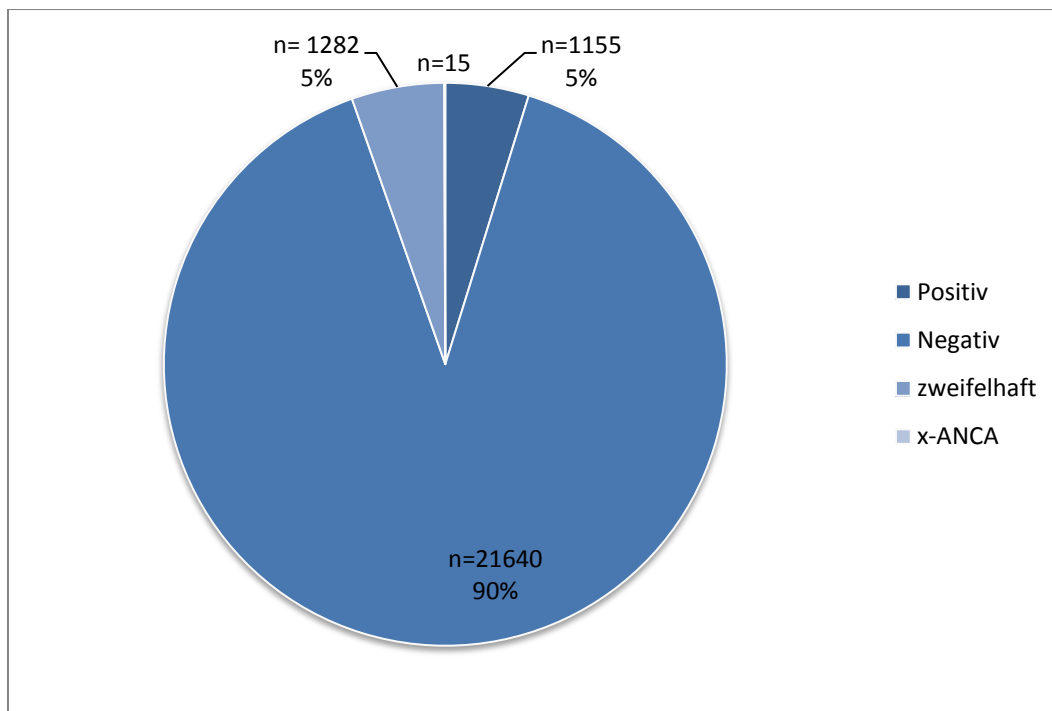
3 Ergebnisse

3.1 Primärer Datensatz

3.1.1 ANCA-IFT-Testungen an der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie des Asklepios Klinikums Bad Abbach

An der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie des Asklepios Klinikums Bad Abbach wurden im Zeitraum August 2006 bis Juli 2016 24092 ANCA-Testungen mittels indirekter Immunfluoreszenz und dementsprechend weiterführende Testungen durchgeführt. Die ANCA-IFT ergaben 21640 negative, 1155 positive und 1282 zweifelhafte Ergebnisse. Bei 15 Testungen zeigte sich eine x-ANCA-Immunfluoreszenz

Abbildung 5: Ergebnisse der ANCA-IFT-Bestimmungen (n=24092) im Studienzeitraum 2006 bis 2016

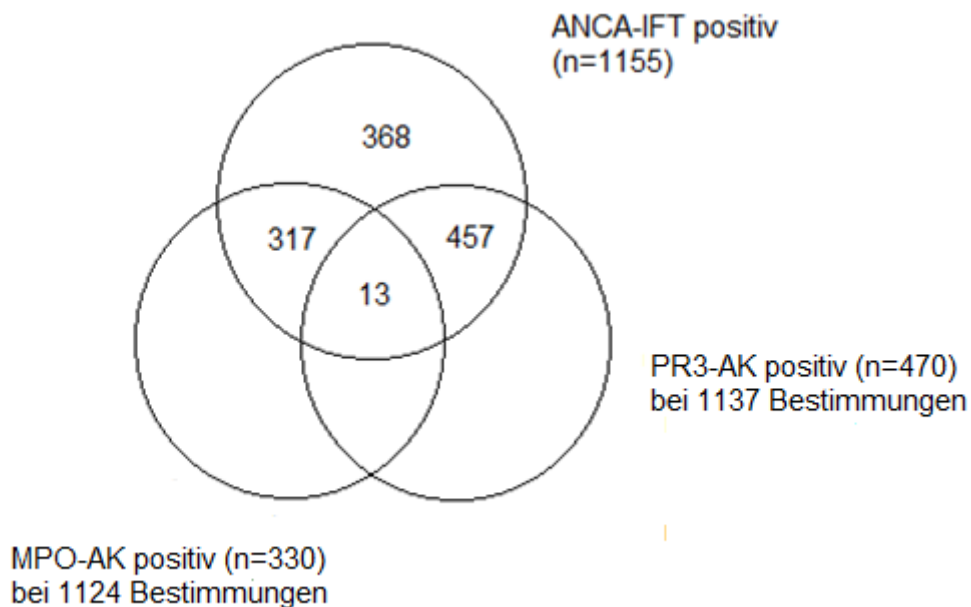


Die 24092 Testungen wurden an 13851 Patienten durchgeführt, von denen 8813 weiblich und 5038 männlich waren. Bei 13789 Patienten wurde die ANCA-IFT erstmalig durchgeführt. Das Patientenalter lag am jeweiligen Untersuchungstag zwischen 13 und 94 Jahren bei einem medianen Alter von 57 Jahren.

3.1.2 Positive ANCA-IFT Ergebnisse und Ergebnisse in Proteinase 3- und Myeloperoxidase-Antikörper Tests

Im Studienzeitraum zeigten 1155(4,8%) der 24092 ANCA-IFT-Untersuchungen ein positives Ergebnis. Bei 1137 (98,4%) und 1124 (97,3%) dieser positiven Ergebnisse wurde entsprechend der festgelegten Reflextestung Bestimmungen von PR 3- und MPO-Antikörpern durchgeführt. Bei 457 von 1137 (40,2%) Bestimmungen waren die Ergebnisse der IFT und PR 3-AK Bestimmungen positiv, bei 317 von 1124 (28,2%) waren die Ergebnisse von IFT und MPO-AK Bestimmungen positiv und bei 13 von 1119 (1,16%) Bestimmungen zeigten sich in allen drei Testarten positive Ergebnisse. 368 von 1155 (31,9%) positiven ANCA-IFT-Bestimmungen ergaben sowohl für PR- 3 und als auch für MPO-AK Testungen negative Ergebnisse.

Abbildung 6: Ergebnisse für PR3- und MPO-AK bei 1155 Bestimmungen mit positiven ANCA-IFT Ergebnis



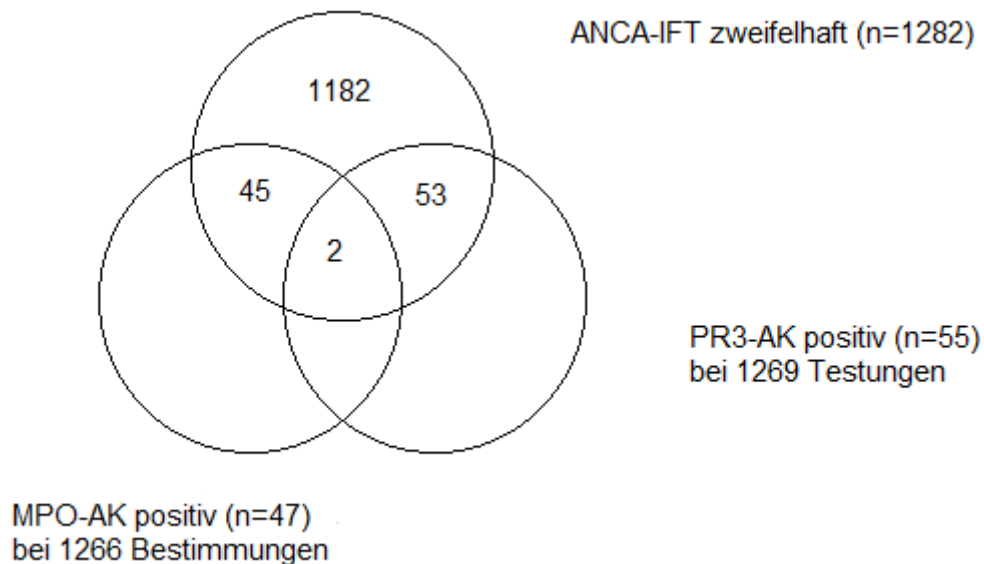
3.1.3 Zweifelhafte ANCA-IFT Ergebnisse und nachfolgende Ergebnisse in den Proteinase 3- und Myeloperoxidase-Antikörper Suchtests

Im Studienzeitraum zeigten 1282 von 24092 (5,3%) durchgeführten ANCA-IFT zweifelhafte Ergebnisse. Bei 1269 und 1266 dieser zweifelhaften Ergebnisse wurden entsprechend des festgelegten Reflextestings Bestimmungen von PR3- und MPO-AK durchgeführt.

53 von 1269 (4,2%) zweifelhaften IFT zeigten in der Bestimmung von PR3-AK, 45 von 1266 (3,6%) zeigten in der Bestimmung von MPO-AK positive Ergebnisse. Zwei

von 1256 Bestimmungen (0,2%) waren für alle drei Testverfahren positiv. Bei 1182 (92,2%) der zweifelhaften IFT konnten weder PR3-AK noch MPO-AK nachgewiesen werden.

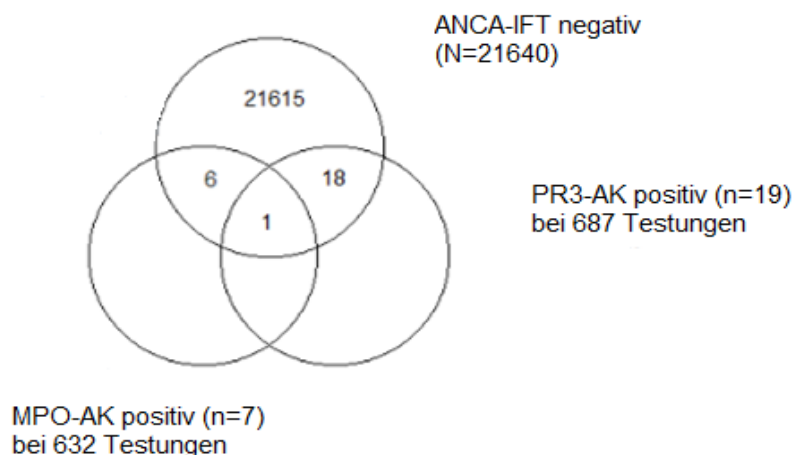
Abbildung 7: Ergebnisse für PR3- und MPO-AK bei 1282 Bestimmungen mit zweifelhaften ANCA-IFT Ergebnis



3.1.4 Negative ANCA-IFT Ergebnisse und nachfolgende Ergebnisse in Proteinase 3- und Myeloperoxidase-Antikörper Suchtests

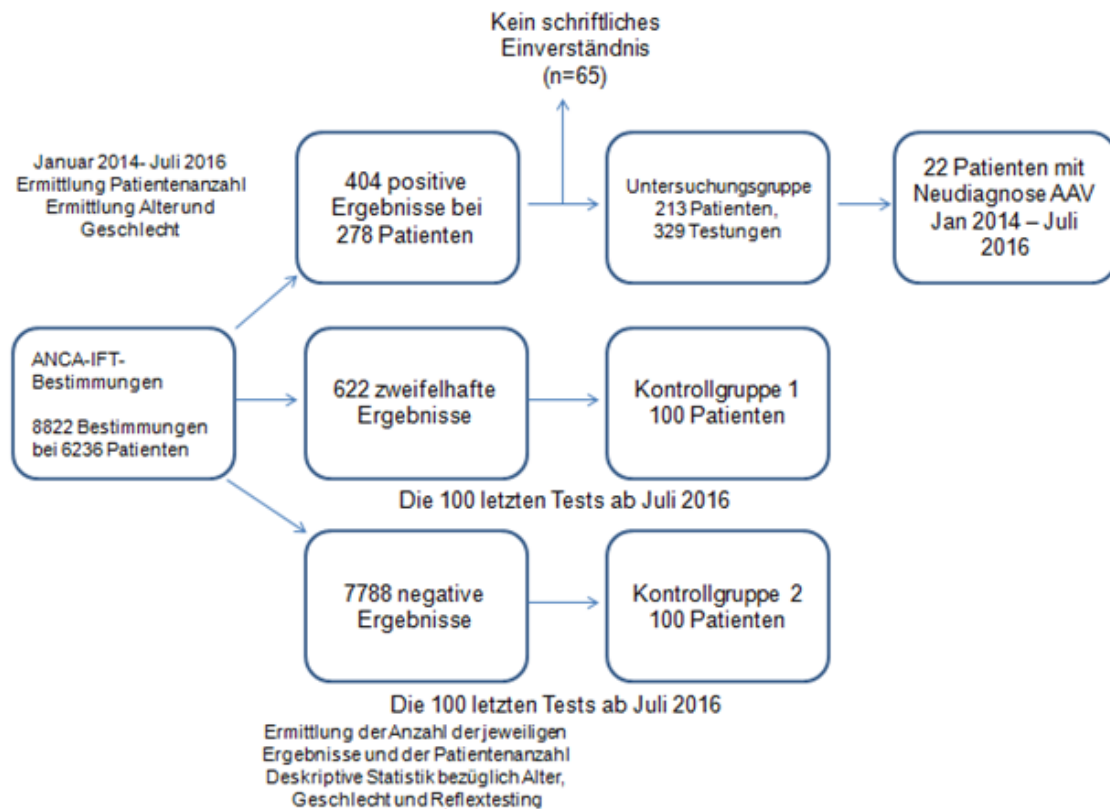
Negative Ergebnisse zeigten sich bei 21640 von 24092 (89%) durchgeführten ANCA-IFT. Bei 687 (3,2%) und 632 (2,9%) der negativen IFT waren in der klinischen Routine Bestimmungen von PR3- und MPO-AK durchgeführt worden. 18 von 687(2,6%) erbrachten ein positives Ergebnis hinsichtlich vorhandener PR3-AK, 6 von 632 (0,9%) ein positives Ergebnis hinsichtlich vorhandener MPO-AK.

Abb.8: Ergebnisse für PR3- und MPO-AK bei 21640 Bestimmungen mit negativem ANCA-IFT Ergebnis



3.2 Korrelation der ANCA-IFT-Bestimmungen mit retrospektiv erfassten klinischen Daten

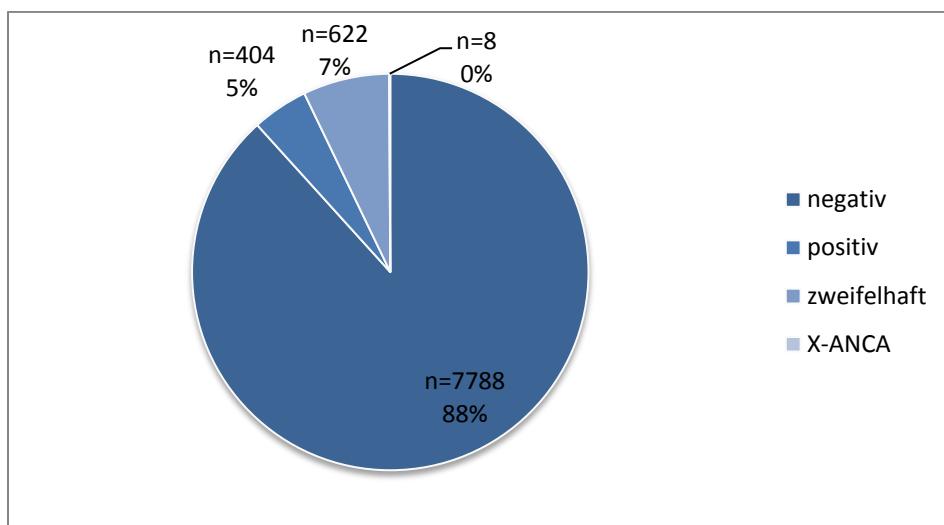
Abb. 9: Festlegung der Untersuchungs – und Kontrollgruppen



3.2.1 ANCA-IFT-Bestimmungen im Studienzeitraum Januar 2014 bis 2016

Für den Studienzeitraum Januar 2014 bis Juli 2016 wurden weitere Parameter erhoben. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 8822 ANCA-IFT durchgeführt. Davon ergaben sich 7788 negative, 622 zweifelhafte und 404 positive Ergebnisse. Bei acht ANCA-IFT zeigte sich eine X-ANCA-Floureszenz.

Abb. 10: ANCA-IFT-Bestimmungen im Zeitraum Januar 2014 bis Juli 2016 (n=8822)



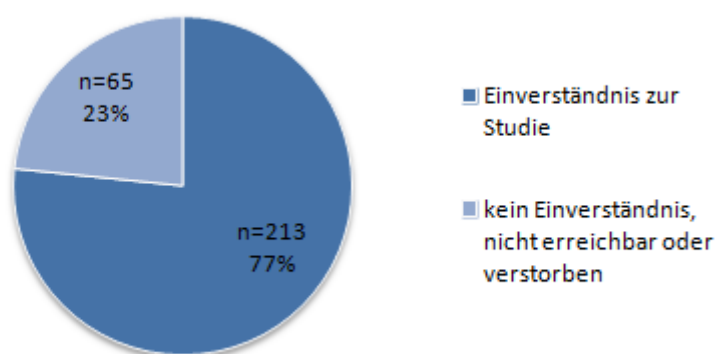
Im Studienzeitraum wurden Insgesamt 8822 ANCA-IFT an 6236 Patienten durchgeführt, von denen 3963 (64%) weiblich und 2273 (36%) männlich waren. Bei 4907 Patienten wurde die ANCA-IFT-Bestimmung erstmalig durchgeführt. Das Patientenalter lag am jeweiligen Untersuchungstag zwischen 15 und 93 Jahren bei einem medianen Alter von 57 Jahren.

3.2.2 Stammdaten der Untersuchungs-und Kontrollgruppen

3.2.2.1 Stammdaten der Untersuchungsgruppe

Im festgelegten Studienzeitraum wurden 404 positive ANCA-IFT bei 278 Patienten durchgeführt. Von diesen 278 Patienten gaben 213 Patienten mit insgesamt 329 positiven ANCA-IFT ihr Einverständnis zur Studie.

Abb. 11: Einverständnis der Patienten mit positiver ANCA-Bestimmung im Zeitraum Januar 2014 bis Juli 2016 (n=278)



Von 213 Patienten mit positiver ANCA-IFT und vorliegendem Einverständnis zur Studie waren 134 (63%) weiblich und 79 (27%) männlich. Das Patientenalter lag am jeweiligen Untersuchungstag zwischen 20 und 84 Jahren mit einem medianen Lebensalter von 56 Jahren. Bei weiteren 65 Patienten mit positiver ANCA-IFT konnte das Einverständnis zur Datenerfassung in der Studie nicht eingeholt werden. Von dieser Patientengruppe waren 35 (55%) weiblich und 29 (45%) männlich. Das Patientenalter lag am jeweiligen Untersuchungstag zwischen 20 und 97 Jahren mit einem medianen Lebensalter von 58 Jahren. Auf Grund der ähnlichen Verteilung von Alter und Geschlecht, wird davon ausgegangen, dass die Studienpopulation mit vorliegender Einverständniserklärung als repräsentativ für die gesamte Patientengruppe mit positivem ANCA-IFT-Ergebnis gelten kann.

3.2.2.2 Stammdaten der Kontrollgruppen

Das Patientenalter der Kontrollgruppe mit zweifelhafter ANCA-IFT lag zwischen 18 und 87 Jahren bei und einem medianen Lebensalter von 62 Jahren. Von 100 Patienten waren 73 weiblich und 27 männlich. Das Lebensalter der Patienten mit negativer ANCA-IFT lag zwischen 17 und 89 Jahren mit einem medianen Lebensalter von 57 Jahren. Von 100 Patienten waren 69 weiblich und 31 männlich.

3.2.3 ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV) als Erstdiagnose (ED) im Studienzeitraum

3.2.3.1 Stammdaten der Patientengruppe mit ED AAV

Im Studienzeitraum wurde bei 22 Patienten erstmalig eine AAV diagnostiziert. 12 Patienten waren weiblich mit einem Lebensalter zwischen 28 und 81 Jahren bei einem medianen Lebensalter von 47 Jahren. 10 Patienten waren männlich mit einem Lebensalter zwischen 32 und 78 Jahren bei einem medianen Lebensalter von 55 Jahren. Zusammenfassend umfasste das Lebensalter der Patienten 28 bis 81 Jahre bei einem medianen Alter von 50 Jahren.

3.2.3.2 Anamnestische und klinische Daten mit ED AAV

22 Patienten stellten sich zum Diagnosezeitpunkt erstmalig an der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie des Asklepios Klinikums Bad Abbach vor, davon stellten sich elf Patienten (50%) erstmalig rheumatologisch vor.

Bei 15 Patienten (68%) war der Grund für die Überweisung in ein rheumatologisches Fachkrankenhaus ein extern gestellter Verdacht auf eine AAV. Vier Patienten (18%) stellten sich zur Abklärung von Arthralgien vor. Bei zwei Patienten (9%) wurde extern

der generelle Verdacht einer rheumatologisch - entzündlichen Erkrankung gestellt. Ein Patient (4%) wurde zur Abklärung einer Kollagenose in die Fachklinik überwiesen.

Elf Patienten (55%) wurden bereits mit Kortikosteroiden vorbehandelt. Bei drei Patienten (13%) war eine rheumatologisch-entzündliche Erkrankung bekannt, davon war bei zwei Patienten (9%) rheumatoide Arthritis und bei einem Patienten (4%) eine undifferenzierte Kollagenose diagnostiziert worden. Ein Patient (4%) mit rheumatoider Arthritis erhielt aktuell eine Basistherapie mit Methotrexat, ein weiterer Patient (5%) mit rheumatoider Arthritis erhielt aktuell eine Basistherapie mit Leflunomid. Ein Patient (5%) mit undifferenzierter Kollagenose wurde in der Vergangenheit mit Azathioprin und aktuell mit Hydroxychloroquin behandelt.

Ein Patient (4%) gab Fieber in den letzten sieben Tagen an. Sieben Patienten (32%) berichteten von Arthralgien, davon ein Patient (5%) von einer oligoarthralgischen Manifestation und sechs Patienten (27%) von einer polyarthralgischen Manifestation. Bei zwei Patienten (9%) fielen klinisch Arthritiden auf. Ein Patient zeigte eine polyarthritische (5%), ein Patient (5%) eine oligoarthritische Ausprägung.

3.2.3.3 Ergebnisse des Reflextestings und weitere laborchemische Parameter bei ED AAV

Die ANCA-IFT ergab bei allen Patienten mit der Erstdiagnose AAV im Studienzeitraum ein positives Ergebnis. Entsprechend des festgelegten Reflextesting wurden bei allen Patienten Bestimmungen von Proteinase 3- und Myeloperoxidase-Antikörpern durchgeführt. 16 von 22 (73%) Bestimmungen waren sowohl IFT und Proteinase 3 positiv, während sechs von 22 (17%) sowohl IFT und Myeloperoxidase positiv waren. Somit zeigte die jeweilige Bestimmung der spezifischen Antikörper bei allen Patienten ein positives Ergebnis.

Ferner fiel labordiagnostisch bei 15 Patienten (68%) eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit auf. Das C-reaktive Protein war bei 19 Patienten (86%) erhöht. Eine Leukozytose zeigte sich bei 10 Patienten (46%), eine Thrombozytose bei drei Patienten (14%), der Hämoglobinwert war bei sechs Patienten (27%) erniedrigt. In der immunologischen Labordiagnostik zeigten sich bei 17 Patienten (77%) erhöhte Rheumafaktoren, bei drei Patienten (14%) erhöhte Antikörper gegen CCP und bei fünf Patienten (23%) ein positiver ANA-Titer. Erhöhte Kreatinin-Werte fielen bei drei Patienten auf. In der Urindiagnostik zeigten sich bei 13 Patienten

(59%) ein erhöhter Eiweiß-Kreatinin-Quotient, bei acht Patienten (36%) Proteinurie, bei zwölf Patienten (55%) Erythrozyturie, bei drei Patienten Zylindrurie (14%) und bei sechs Patienten (27%) Leukozyturie.

3.2.3.4 Diagnosen

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 22 AAV Erstdiagnosen gestellt. Bei 14 Patienten wurde eine GPA diagnostiziert. Darunter zeigte ein Patient ein Overlap-Syndrom mit Aspekten von GPA und rheumatoider Arthritis. Dies spiegelte sich auch laborchemisch in deutlich erhöhten Rheumafaktoren und Antikörpern gegen CCP bei diesem Patienten wider. Die Diagnose einer MPA wurde bei drei Patienten gestellt. Bei zwei Patienten wurde eine undifferenzierte AAV diagnostiziert. Der hochgradige Verdacht einer AAV und die dringende Empfehlung zur Biopsie wurden bei drei weiteren Patienten gestellt, davon wurde bei zwei Patienten der Verdacht auf eine GPA und bei einem Patienten der Verdacht auf eine MPA gestellt.

3.2.4 Retrospektiv erfasste klinische und laborchemische Daten der verschiedenen Patientengruppen

Die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen anamnestischen, laborchemischen und klinischen Daten sind für die verschiedenen Patientengruppen der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Anamnestiche, klinische und laborchemische Daten in den vier untersuchten Gruppen

	ANCA positiv	ANCA zweifelhaft	ANCA negativ	Neudiagnosen AAV
Patientenanzahl	213	100	100	22
Altersspanne	20-84	18-87	17-89	28-81
Medianes Alter	56	62	57	50
Geschlecht	134 (63)	73 (73)	69 (69)	12 (55)
Weiblich n(%)				
Erstvorstellung BAB n (%)	115 (54)	47 (47)	64 (64)	22 (100)
Rheumatologische Erstvorstellung n (%)	46 (22)	25 (25)	36 (36)	11(50)
Vorstellungsgrund n (%)				
Verdacht AAV	20 (9)	0	0	15 (68)
Verdacht entz.-rh. Erkrankung	23 (11)	10 (10)	12 (12)	2 (9)
Abklärung Arthralgien	19 (9)	12 (12)	19 (19)	5 (22)
Abklärung Arthritiden	4 (2)	1 (1)	2 (2)	0
Evaluation extern diagnostizierter entz.-rh.Erkrankung	40 (19)	16 (16)	25 (25)	0
Wiedervorstellung	98 (46)	53 (53)	36 (36)	0
Sonstiger Grund	13 (6)	8 (8)	6 (6)	0
Bekannte entzündlich-rheumatische Erkrankung n (%)				
AAV	39 (18)	6 (6)	0	0
RA	35 (17)	33 (33)	16 (16)	2 (9)
Spondyloarthritis	19 (9)	9 (9)	13 (13)	0
Kollagenose	38 (18)	13 (13)	7 (7)	1 (5)
Sonstige	12 (6)	7 (7)	18 (18)	0
Vorbehandlung n (%)				
Kortikosteroide	111 (52)	49 (49)	33 (33)	11 (50)
Basistherapie	105 (49)	44 (44)	29 (29)	2 (9)
Klinik n (%)				
Fieber	8 (4)	4 (4)	0	1 (5)
Arthralgie	87 (41)	57(57)	68 (68)	7 (32)
Arthritis	45 (21)	29 (29)	18 (18)	2 (9)
Laborparameter n (%)				
BSG erhöht	85 (40)	30 (30)	15 (15)	15 (68)
CRP erhöht	135 (63)	54 (54)	39 (39)	19 (86)
Leukozytose	62 (29)	18 (18)	19 (19)	10 (45)
Thrombozytose	22 (10)	11 (11)	6 (6)	3 (14)
Hb erniedrigt	56 (26)	19 (19)	11 (11)	6 (27)
Kreatinin erhöht	46 (22)	15 (15)	7 (7)	3 (14)
Urindiagnostik n (%)				
Albumin-Kreatinin-Quotient erhöht	68 (32)	15 (15)	8 (8)	13 (59)
Proteinurie				
Erythrozyturie	53 (25)	11 (11)	8 (8)	8 (36)
Zylindrurie	59 (28)	7 (7)	4 (4)	12 (55)
Leukozyturie	7 (3)	1 (1)	0	3 (14)
	63 (30)	8 (8)	6 (6)	6 (27)
Immunologie n (%)				
Rheumafaktoren	69 (32)	48 (48)	21 (21)	17 (77)
CCP-AK	27 (13)	37 (37)	13 (13)	3 (14)
ANA-Titer	66 (31)	35 (35)	14 (14)	5 (23)
Erstdiagnosen n (%)				
AAV	22 (10)	0	0	22 (100)
Rheumatoide Arthritis	10 (5)	12 (12)	6 (6)	0
Kollagenose	6 (3)	3 (3)	1 (1)	0
Sonstige	13 (6)	4 (4)	17 (17)	0
Kein Anhalt für entzündliche-rheumatische Erkrankung n (%)	19 (9)	13 (13)	22 (22)	0

3.3 Statistische Auswertung in Abhängigkeit des ANCA-IFT-Ergebnis

3.3.1 Vergleich der Untersuchungsgruppe mit der Kontrollgruppe mit negativem ANCA-IFT-Ergebnis

Tabelle 7: Relative Häufigkeit verschiedener Parameter in Untersuchungs- und Kontrollgruppe (ANCA negativ)

	Patienten mit positiver ANCA- IFT n=213 n (%)	Patienten mit negativer ANCA- IFT n=100 n(%)	p
Weibliches Geschlecht	134 (63)	69 (69)	0,095
entzündlich- rheumatische Erkrankung bekannt	144 (68)	54 (54)	0,020
Vorbehandlung			
DMARD	105 (49)	29 (29)	0,001
Steroide	111(52)	33 (33)	0,002
Rheumatologische Erstvorstellung	48 (23)	36 (36)	0,012
Erstvorstellung Bad Abbach	115 (54)	64 (64)	0,095
Klinik			
Arthritis	36 (16)	16 (16)	0,923
Arthralgie	75(35)	65 (65)	0,00
Fieber	6(3)	0	0,182
Positiver ANA-Titer	95 (45)	15 (15)	0,000
Positiver CCP-AK-Titer	27 (13)	13 (13)	0,936
Erhöhte Rheumafaktoren	69 (32)	21 (21)	0,048
Urin-Diagnostik			
Leukozyturie	63 (30)	6 (6)	0,000
Zylindrurie	7(3)	0	0,102
Erythrozyturie	59(28)	4(4)	0,000
Proteinurie	53(25)	8(8)	0,000

Durch die statistischen Berechnungen konnten verschiedene statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen positiver und negativer ANCA-IFT hinsichtlich verschiedener Parameter erkannt werden.

In den beiden Patientengruppen zeigten Patienten mit negativer ANCA-IFT im Vergleich zu Patienten mit positiver ANCA-IFT statistisch hochsignifikant öfter Polyarthralgien.

Bei Patienten mit positiver ANCA-IFT fielen im Vergleich zu Patienten mit negativer ANCA-IFT statistisch hochsignifikant öfter eine Dauerbehandlung mit DMARDS, die Vorbehandlung mit Steroiden, ein positiver ANA-Titer und ein auffälliger Urinbefund mit Leukozyturie, Erythrozyturie und Proteinurie auf. Patienten mit positiver ANCA-IFT stellten sich im Vergleich zu Patienten mit negativer ANCA-IFT statistisch signifikant öfter erstmalig rheumatologisch vor. Ferner zeigte sich in dieser Patientengruppe öfter eine bereits bekannte entzündlich-rheumatische Erkrankung. Bezüglich der immunologischen Parameter fiel auf, dass bei der Patientengruppe mit einem positiver ANCA-IFT statistisch signifikant öfter erhöhte Rheumafaktoren im Serum nachgewiesen werden konnten. Ein Unterschied in der Häufigkeit eines positiven Anti-CCP-AK-Titers fiel nicht auf. Für die Parameter Geschlecht, Fieber, Arthritis, Zylindrurie und Erstvorstellung in der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie des Asklepios Klinikum Bad Abbach zeigte sich in der Kontroll- und Untersuchungsgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für weitere nicht kategoriale Parameter wurde in Abhängigkeit der ANCA-IFT (positiv oder negativ) ein T-Test durchgeführt.

Tabelle 8: Mittelwerte verschiedener Parameter und Ergebnisse des T-Tests für Untersuchungs- (positives ANCA-IFT-Ergebnis) und Kontrollgruppe (negatives ANCA-IFT-Ergebnis)
SD = Standardabweichung, MW = Mittelwert, neg.= negativ

Laborparameter	ANCA positiv MW+SD	ANCA neg. MW+SD	Mittlere Differenz	p-Wert
BSG	30,84 ± 27,879	17,77 ± 18,1	13,070	0,000
CRP	23,7 ± 39,2	11,2 ± 20,4	12,46	0,003
Hämoglobin	13,09 ± 1,79	13,84 ± 1,43	-0,75	0,000
Leukozyten	8,68 ± 3,93	8,17 ± 2,93	0,51	0,205
Thrombozyten	303,05 ± 117,3	284,9 ± 96,6	18,062	0,181
Kreatinin	0,92 ± 0,67	0,78 ± 0,22	0,13	0,05
Eiweiß-Kreatinin-Quotient	132,5 ± 242,2	37,5 ± 72,8	95,04	0,000

In den Berechnungen zeigte sich, dass die Mittelwerte verschiedener Parameter in der Untersuchungsgruppe statistisch signifikant höhere Werte ergaben. Der durchschnittliche Wert des Eiweiß-Kreatinin-Quotienten lag im Mittel statistisch hochsignifikant um 95,04 mg/g höher, die Werte von CRP circa 12 mg/dl und die Werte der Blutsenkungsgeschwindigkeit um 13mm/h. Ebenfalls statistisch hochsignifikante Unterschiede zeigten sich in den Werten von Hämoglobin, wobei sich aber eine sehr geringe Mittelwertdifferenz zeigte. Für die Mittelwerte der anderen laborchemischen Parameter konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.3.2 Vergleich der Untersuchungsgruppe mit der Kontrollgruppe mit zweifelhaftem ANCA-IFT-Ergebnis

Tabelle 9: Relative Häufigkeit verschiedener Parameter in Untersuchungs- und Kontrollgruppe (ANCA zweifelhaft)

	Patienten mit positiver ANCA-IFT n=213 (%)	Patienten mit zweifelhafter ANCA-IFT n=100 (%)	p
Weibliches Geschlecht	134 (63)	73 (73)	0,079
Entzündlich- rheumatische Erkrankung bekannt	144 (68)	68 (68)	0,945
Vorbehandlung			
DMARD	105 (49)	45 (45)	0,478
Steroide	111 (52)	50 (50)	0,727
Rheumatologische Erstvorstellung	48 (23)	25 (25)	0,631
Erstvorstellung Bad Abbach	115 (54)	48 (48)	0,323
Klinik			
Arthritis	35 (16)	28 (28)	0,017
Arthralgie	75 (35)	56 (56)	0,001
Fieber	6 (3)	4 (4)	0,731
Positiver ANA-Titer	95 (45)	43 (43)	0,790
Positiver CCP-AK-Titer	27 (13)	37 (37)	0,000
Erhöhte Rheumafaktoren	69 (32)	48 (48)	0,362
Urindiagnostik			
Leukozyturie	63 (30)	8 (8)	0,000
Zylindrurie	7 (3)	1 (1)	0,444
Erythrozyturie	59 (28)	7 (7)	0,000
Proteinurie	53 (25)	11 (11)	0,005

Durch die Berechnungen zeigte sich, dass in der Gruppe der Patienten mit zweifelhafter ANCA-IFT statistisch signifikant öfter Arthritiden festgestellt wurden. Bezüglich der immunologischen Parameter fiel auf, dass bei der Patientengruppe mit zweifelhafter ANCA-IFT statistisch signifikant öfter ein positiver Anti-CCP-AK-Titer nachgewiesen werden konnte.

In der Untersuchungsgruppe zeigten sich statistisch hochsignifikant öfter ein pathologischer Urinstatus hinsichtlich des Auftretens von Leukozyturie, Erythrozyturie und Proteinurie.

Für weitere Parameter wurde in Abhängigkeit des ANCA-IFT-Ergebnisses (positiv oder zweifelhaft) ein T-Test durchgeführt.

*Tabelle 10: Mittelwerte verschiedener Parameter und Ergebnisse des T-Tests für Untersuchungsgruppe (positives ANCA-IFT-Ergebnis) und Kontrollgruppe (zweifelhaftes ANCA-IFT-Ergebnis)
SD = Standardabweichung, MW = Mittelwert, zwfl.=zweifelhaft*

Laborparameter	ANCA positiv MW+SD	ANCA zwfl MW+SD	Mittlere Differenz	p- Wert
BSG	30,84 ± 27,879	26,56 ± 22,5	4,280	0,180
CRP	23,7 ± 39,2	18,8 ± 43,7	4,94	0,318
Hämoglobin	13,09 ± 1,79	13,19 ± 1,65	-0,105	0,619
Leukozyten	8,68 ± 3,93	8,17 ± 2,96	0,51	0,249
Thrombozyten	303,05 ± 117,3	305,6 ± 113,6	-2,578	0,855
Kreatinin	0,92 ± 0,67	0,85 ± 0,3	0,07	0,198
Eiweiß-Kreatinin- Quotient	132,5 ± 242,2	61,9 ± 137,2	70,58	0,007

Durch die Berechnungen konnte gezeigt werden, dass der Mittelwert des Eiweiß-Kreatinin-Quotienten in der Untersuchungsgruppe statistisch hochsignifikant um 70,58 mg/mg höher lag.

3.3.3 Vergleich der Kontrollgruppe mit zweifelhaftem ANCA-IFT-Ergebnis mit der Kontrollgruppe mit negativem ANCA-IFT-Ergebnis

Tabelle 11: Relative Häufigkeit verschiedener Parameter in den beiden Kontrollgruppen

	Patienten mit zweifelhafter ANCA-IFT n=100 (%)	Patienten mit negativer ANCA- IFT n=100 (%)	p
Weibliches Geschlecht	73 (73)	69 (69)	0,533
Entzündlich- rheumatische Erkrankung bekannt	68 (68)	54 (54)	0,042
Vorbehandlung			
DMARD	45 (45)	29 (29)	0,019
Steroide	50(50)	33(33)	0,15
Rheumatologische Erstvorstellung	25 (25)	36 (36)	0,091
Erstvorstellung Bad Abbach	48 (48)	64 (64)	0,023
Klinik:			
Arthritis	28 (28)	16 (16)	0,041
Arthralgie	56(56)	65(65)	0,193
Fieber	4(4)	0(0)	0,121
Positiver ANA-Titer	43 (43)	15 (15)	0,000
Positiver CCP-AK-Titer	37 (37)	15 (15)	0,000
Erhöhte Rheumafaktoren	45 (45)	13 (13)	0,013
Urindiagnostik			
Leukozyturie	8 (8)	6 (6)	0,579
Zylindrurie	1(1)	0	0,316
Erythrozyturie	7(7)	4(4)	0,352
Proteinurie	11(11)	8(8)	0,469

Bei Patienten mit zweifelhafter ANCA-IFT war öfter eine entzündlich- rheumatische Erkrankung bekannt. Diese Kontrollgruppe erhielt zudem öfter eine Basistherapie. Laborchemisch fiel in der Kontrollgruppe mit zweifelhafter ANCA-IFT öfter ein positiver ANA-Titer auf. Bezüglich der immunologischen Parameter zeigten sich bei der Patientengruppe mit zweifelhafter ANCA-IFT im Vergleich zu der Patientengruppe mit negativer ANCA-IFT öfter erhöhte Rheumafaktoren sowie ein positiver Anti-CCP-AK-Titer. Desweiteren stellten sich Patienten mit negativer ANCA-IFT öfter erstmalig in der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie des Asklepios Klinikums Bad Abbach vor.

Für weitere Parameter wurde in Abhängigkeit des ANCA-IFT-Ergebnisses (zweifelhaft oder negativ) ein T-Test durchgeführt.

Tabelle 12: Mittelwerte verschiedener Parameter und Ergebnisse des T-Tests für die beiden Kontrollgruppen (zweifelhaftes und negatives ANCA-IFT-Ergebnis) SD = Standardabweichung, MW = Mittelwert, zwfl.=zweifelhaft

Laborparameter	ANCA zwfl MW+SD	ANCA neg MW+SD	Mittlere Differenz	p- Wert
BSG	26,56 ± 22,5	17,77 ± 18,115	8,79	0,003
CRP	18,8 ± 43,7	11,2 ± 20,4	7,52	0,121
Hämoglobin	13,19 ± 1,65	13,84 ± 1,43	- 0,645	0,004
Leukozyten	8,17 ± 2,96	8,17 ± 2,93	0,005	0,990
Thrombozyten	303,06 ± 113,6	284,99 ± 99,63	20,64	0,168
Kreatinin	0,85 ± 0,30	0,78 ± 0,22	0,063	0,086
Eiweiß-Kreatinin- Quotient	61,9 ± 137,2	37,5 ± 72,8	24,46	0,117

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war im Mittel um 8,79 mm/h in der Gruppe der Patienten mit zweifelhafter ANCA-IFT höher. Der T-Test zeigte eine statistische Signifikanz. CRP war nur deskriptiv statistisch um 7,52 mg/dl höher, es konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Hämoglobin war in der Gruppe der Patienten mit zweifelhafter ANCA-IFT statistisch signifikant um 0,65 mg/dl niedriger.

3.4 Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in der Untersuchungsgruppe und in den Kontrollgruppen

Abbildung 12 zeigte die Patientenanzahl in den jeweiligen Gruppen mit normaler bis stark erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit, Abbildung 13 die prozentuale Verteilung in den jeweiligen Patientengruppen in Abhängigkeit der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Es zeigt sich, dass mehr Patienten mit positiver ANCA-IFT höhere Blutsenkungsgeschwindigkeiten zeigen als Patienten mit negativer oder zweifelhafter ANCA-IFT.

Abb. 12: Blutsenkungsgeschwindigkeit in der Untersuchungsgruppe und in beiden Kontrollgruppen

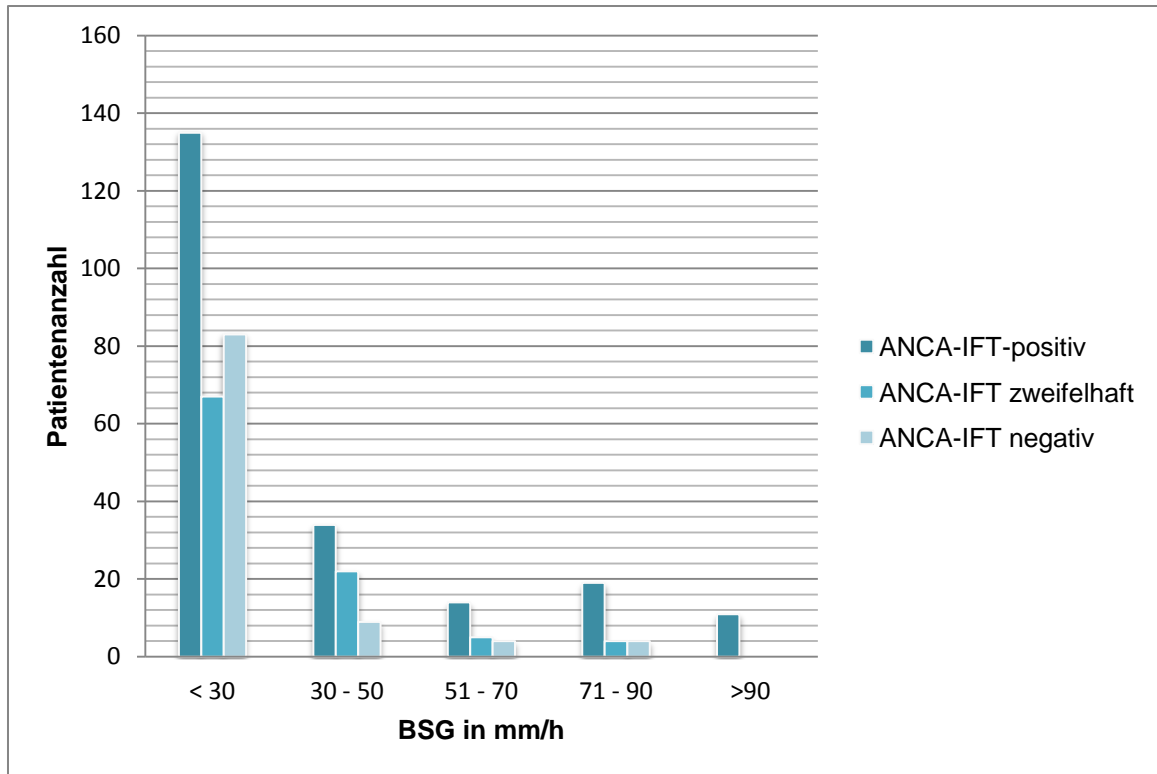
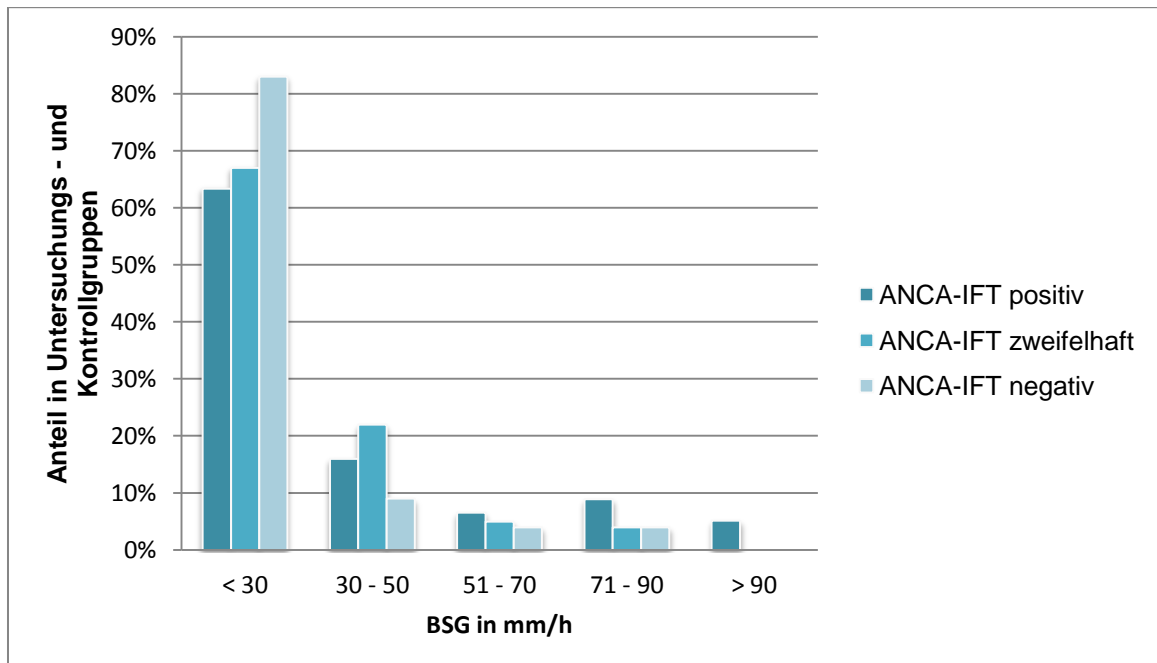


Abb. 13: Verteilung der Blutsenkungsgeschwindigkeit in der Untersuchungs- und den Kontrollgruppen



3.5 C-reaktives Protein in der Untersuchungsgruppe und in den Kontrollgruppen

Abbildung 14 zeigt die Patientenanzahl in den jeweiligen Gruppen mit normalen bis stark erhöhtem CRP-Werten, Abbildung 15 die prozentuale Verteilung in den jeweiligen Patientengruppen in Abhängigkeit der Höhe der CRP-Werte. Es zeigt sich, dass Patienten mit positiver ANCA-IFT höhere CRP-Werte zeigen als Patienten mit negativer oder zweifelhafter ANCA-IFT.

Abb. 14: Höhe des CRP-Werts in Untersuchungs- und Kontrollgruppen

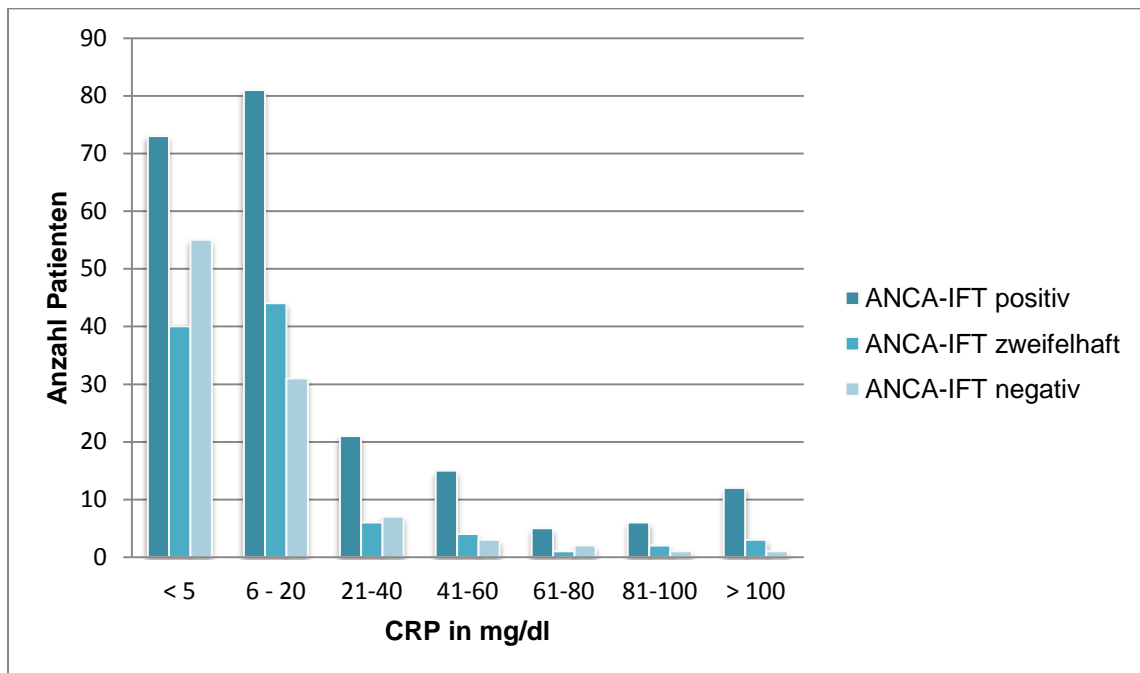
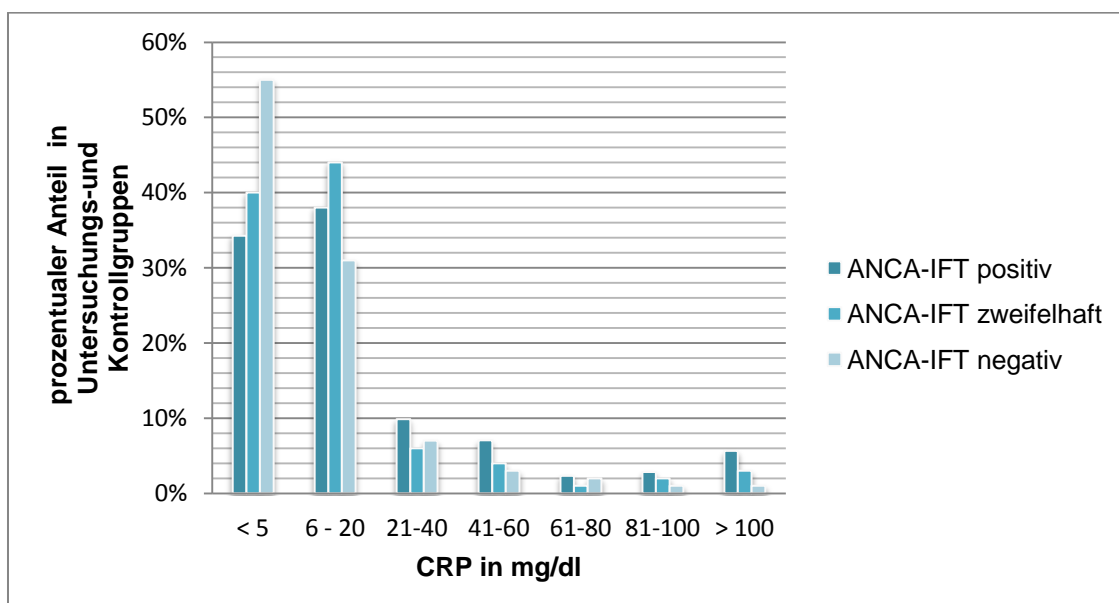


Abb. 15: Verteilung der Höhe des CRP-Werts in der Untersuchungs- und Kontrollgruppen



4. Diskussion

4.1 Primärer Datensatz

An der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie wurden im Studienzeitraum 2006 – 2016 24092 Testungen durchgeführt, woraus sich 21640 (90%) negative, 1155 (5%) positive und 1282 (5%) zweifelhafte Ergebnisse in der IFT ergaben. Diese Testungen wurden an 13851 Patienten durchgeführt, von welchen 8813 weiblich und 5083 männlich waren. Es existieren nicht viele Arbeiten, in denen die ANCA-Bestimmung als Screening ohne akuten klinischen Verdacht auf eine AAV durchgeführt und untersucht wurde. In zwei Arbeiten zeigten sich aber ähnliche Ergebnisse bezüglich der ANCA-IFT-Testung und einem nachfolgendem positiven ANCA-IFT-Ergebnis. In einer retrospektiven chinesischen Arbeit wurden alle ANCA-Testungen an Krankenhäusern der Schwerpunkt- und Maximalversorgung in einer Provinz Chinas ermittelt, woraus sich 118730 Testungen an 41633 männlichen und 77097 weiblichen Patienten verschiedener Fachrichtungen ergaben. Hierbei zeigten sich 5853 (4,93%) positive Ergebnisse [89]. In einer griechischen Studie wurde von September 2003 bis August 2006 bei einer unselektierten Patientenkohorte die Anwesenheit von ANCA mittels IFT und ELISA ermittelt. Die Patientenkohorte setzte sich aus Patienten unterschiedlicher Fachrichtungen zusammen, die im Studienzeitraum an einem Krankenhaus der Maximalversorgung in Griechenland behandelt und bezüglich eines ANCA-Nachweises getestet wurden. Insgesamt zeigten sich in der retrospektiven Untersuchung 10803 Testungen an 6342 weiblichen und 4461 männlichen Patienten. 10142 Testungen zeigten sowohl in der IFT als auch in der ELISA ein negatives Ergebnis und 661 (6,1%) entweder in der IFT und/ oder in der ELISA-Bestimmung ein positives Ergebnis [90]. Beide Arbeiten sowie auch unsere eigenen Untersuchungen zeigen, dass der Anteil eines positiven ANCA-Nachweises bei einer unselektierten Patientengruppe eher gering ist.

Tabelle 13: retrospektive Arbeiten bezüglich ANCA-Diagnostik

	Studienzeitraum	Anzahl der Testungen	Positive ANCA-Nachweise (%)
Tsiveriotis et al.	09/2003 – 08/2006	10803	661 (6)
Tan et al.	01/2014 – 12/2016	118730	5853 (5)
Vorliegende Arbeit	01/2014 – 07/2016	24092	1155 (5)

4.2 ANCA-IFT-Ergebnisse und nachfolgende Ergebnisse in PR3- und MPO-AK-Tests

In unserer Untersuchung ergab sich bei 1155 ANCA-IF-Testungen ein positives Ergebnis, woraus sich je nach Fluoreszenzmuster weitere Untersuchungen ergaben. Bei 40,2% (457/1137) zeigte sich ein positiver PR-3-AK-Nachweis und bei 317 von 1124 (28,2%) waren die Ergebnisse von IFT und MPO-AK-Bestimmungen positiv. Nur 13 von 1119 ergaben ein positives Ergebnis in allen drei Testungen. Zusätzlich zeigten sich auch bei negativen und zweifelhaften IFT vereinzelt positive Nachweise von PR- und MPO-Antikörpern. In anderen Arbeiten wurden diesbezüglich unterschiedliche Korrelationen bezüglich des Nachweises eines positiven ANCA-IFT und der nachfolgenden Antikörpertestung ermittelt. In einer griechischen Arbeit von 2010 zeigten sich bei positivem p-ANCA-IFT 16,1% positive Ergebnisse hinsichtlich des Vorhandenseins von MPO-Antikörpern. Anti-PR3 fanden sich bei 68,3% der positiven c-ANCA-IFTs. Insgesamt konnten bei 129 (20%) der positiven ANCA-IFT-Ergebnisse PR3-AK und MPO-AK nachgewiesen werden [90]. In einer amerikanischen Arbeit konnten bei 60% der positiven ANCA-IFT PR3-AK und MPO-AK nachgewiesen werden. Desweiteren fielen in beiden Arbeiten vereinzelt positive Ergebnisse hinsichtlich vorhandener PR3-oder MPO-AK bei negativer-oder zweifelhafter ANCA-IFT auf. Bei einer Untersuchung von 856 Patientenseren mittels Immunfluoreszenz und AK-Bestimmung zeigten sich ein positiver PR3-AK-Nachweis und eine positive c-ANCA-IFT bei 42% , ein positiver Anti-MPO Nachweis und eine positive cANCA-IFT bei 7%, ein positiver MPO-AK-Nachweis und eine positive p-ANCA-IFT bei 24% und ein positiver PR3-AK-Nachweise und ein positive p-ANCA-IFT bei 4% [90–92].

Tabelle 14: Eigene Ergebnisse und Ergebnisse externer Studien hinsichtlich ANCA-IFT und PR3/MPO-AK-Nachweis

	Tsiveriotis et al.	Rao et al.	Stone et al	Vorliegende Arbeit
Literatur-Nr	1	2	3	
Studienzeitraum	09/2003 – 08/2006	01/2011 – 05/2013	01/1995 – 04/1998	08/2006 – 07/2016
Ausgangspopulation	Verschiedene Fachdisziplinen	Verschiedene Fachdisziplinen	Verschiedene Fachdisziplinen	Rheumatologische Patienten
N	10803	2345	856	24092
IFT positiv (n %)	661 (6)	200 (8)	102 (12)	1155 (5)
PR3/MPO positiv IFT positiv (n %)	129 (20)	121 (60)	41 (40)	774 (68)
PR3/MPO positiv IFT negativ (n %)	17 (0,2)	49 (2,5)	Nicht bestimmt	24 (1,8)

In den verschiedenen Arbeiten kann eine Variabilität hinsichtlich der Korrelation zwischen positiven ANCA-IFT und nachweisbaren spezifischen Antikörpern beobachtet werden. Ein Erklärungsansatz dafür wäre, dass Myeloperoxidase und Peroxidase zwar die Hauptantigene von c- und pANCA sind, wobei aber noch weitere Antigene identifiziert worden sind, welche ebenfalls zu einer positiven ANCA-IFT führen können. Diese Antigene sind zum Beispiel Lactoferrin, Humane leukozytäre Elastase und Kathepsin G und bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) [93,94]

4.3 Korrelation der ANCA-IFT mit retrospektiv erfassten klinischen Daten und Bewertung der ANCA-IFT als Screening-Verfahren

Für den Zeitraum Januar 2014 bis August 2016 wurden weitere Parameter erhoben. Das Patientenalter lag am jeweiligen Untersuchungstag zwischen 15 und 93 Jahren bei einem medianen Alter von 57 Jahren. Wie bereits oben beschrieben, sind diese Ergebnisse mit ähnlichen Arbeiten vergleichbar [89,90,95]. Bei der Patientengruppe mit positiver ANCA-IFT konnte bei insgesamt 28% (61/213) eine AAV nachgewiesen werden. Bei 39 (18%) Patienten war eine AAV bereits bekannt. Die Erstdiagnose AAV erfolgte bei 22 (10%) Patienten. Ein etwas geringeres Ergebnis zeigte sich in der griechischen Arbeit vom Oktober 2010. In dieser Untersuchung wurden bei 552 ANCA-Nachweisen 113 (20%) Fälle von AAV nachgewiesen. Bei Stone und Kollegen im Jahr 2000 ergaben sich für 856 positive ANCA-IFT 69 (8%) Fälle von AAV. [90,92] .

Desweiteren konnten bei 45 Patienten (21%) rheumatoide Arthritis, bei 19 (9%) Spondylarthritis, bei 44 Patienten (21%) eine Kollagenose und bei 24 (12%) andere autoentzündliche Erkrankungen nachgewiesen werden. Verschiedene Arbeiten zeigten, dass bei 15 bis 30% der Patienten mit Rheumatoider Arthritis oder Kollagenosen insbesondere bei Systemischen Lupus Erythematoses ANCA nachgewiesen werden können. Weniger häufig fällt dies bei reaktiver Arthritis, Polymyositis, Sjögrensyndrom und Antiphospholipidsyndrom auf [83,96-100,101].

Bei 19 (9%) wurde keine entzündlich-rheumatologische Erkrankung nachgewiesen. Dies kann sich dadurch erklären lassen, dass ANCA auch bei Lebererkrankungen wie primärer sklerosierender Cholangitis oder Autoimmunhepatitis, durch Medikamente wie Thiamazol und durch chronische Infektionen nachweisbar sind [90,96,102]. In den elektronischen Krankenakten wurde lediglich dokumentiert, ob eine Erkrankung aus dem rheumatisch-entzündlichen Formenkreis diagnostiziert werden konnte. Chronische Infekte und Lebererkrankungen wurden nicht aufgeführt und waren zum Untersuchungszeitpunkt nicht bekannt.

In den Kontrollgruppen zeigten sich in der Patientengruppe mit zweifelhafter ANCA-IFT sechs (6%) Fälle von AAV und in der Patientengruppe mit negativer ANCA-IFT kein Patient mit AAV. Bei 13 Patienten (13%) in der Gruppe mit zweifelhafter IFT und bei 22 Patienten (22%) in der Gruppe mit negativer IFT ergab sich kein Hinweis auf eine akute entzündlich-rheumatische Erkrankung.

Es konnte ein hoher Prozentsatz von positiven ANCA-IFT-Ergebnissen, die nicht mit einer klinischen Diagnose einer AAV vergesellschaftet waren, nachgewiesen werden. Dies zeigte sich auch in anderen Arbeiten, weswegen die Durchführung eines ANCA-Screenings ohne hinreichenden klinischen Verdacht kritisch gesehen und nicht empfohlen wird [90,92,95]. So zeigten bereits 1995 Edgar und Kollegen, dass das Vorhandensein von ANCA die Diagnose einer AAV weder ausschließen noch bestätigen kann. Zudem gibt es auch Fälle von AAV ohne positiven ANCA-Nachweis [95,103,104].

Prinzipiell wurden die ANCA-Tests in Populationen mit einer hohen Krankheitsaktivität entwickelt. Bei einem Screening ohne hohe klinische Vortestwahrscheinlichkeit führt dies zu vermehrt falsch-positiven Befunden und

erschwert bei dem so resultierenden sehr niedrigen positiv prädiktiven Wert die Beurteilung eines positiven ANCA-IFT- Testergebnissen [84,92].

Die Inzidenz der AAV von 12 Neuerkrankungen pro 1000000 Einwohner pro Jahr und die Prävalenz von circa 150 pro 1000000 zeigen, dass diese zu den seltenen Erkrankungen gehört [27,105]. Gleichzeitig ist bekannt, dass die Wahrscheinlichkeit eines „wahr-positiven“ Ergebnisses mit der Erkrankungshäufigkeit steigt. Somit könnte eine Einschränkung der ANCA-Testungen auf Patienten mit klinischem Verdacht die Prävalenz dieser Erkrankung in der zu testenden Gruppe erhöhen und somit die Aussagekraft eines positiven ANCA-Nachweises erhöhen [104].

Sinclair und Kollegen untersuchten 2004 den Effekt auf ANCA-Testungen, die nach Anforderung nur nach bestimmten Kriterien, wie typische klinische Zeichen von AAV, durchgeführt wurden. Auch bei dieser Untersuchung ergaben sich viele negative Ergebnisse bezüglich des ANCA-Nachweises. Dennoch konnten bei den Patienten, deren Seren einen positiven ANCA-Nachweis ergaben in 42 von 57 Fällen eine AAV nachgewiesen werden. Diese Arbeit gibt zu erkennen, dass die Effektivität der ANCA-Testung nach Nutzung bestimmter Einschlusskriterien verbessert werden kann [106]. Auch in der aktuellen S1-Leitlinie vom Dezember 2017 wird empfohlen, bei klinischen Verdacht auf eine AAV mit den bereits oben beschriebenen Symptomen wie B-Symptomatik, chronischer nasaler und oraler Entzündungen oder pulmonalen Veränderungen, zeitnah eine ANCA-Diagnostik aus IFT und ELISA durchzuführen, da diese Erkrankungen rasch progredient verlaufen und zu schweren chronischen Organschäden führen können [7].

Die Patientengruppe, in der erstmalig eine AAV diagnostiziert werden konnte, bestand aus 12 Frauen mit einem medianen Lebensalter von 47 Jahren und aus 10 männlichen Patienten mit einem medianen Lebensalter von 55 Jahren. Von diesen Patienten stellten sich alle erstmalig an der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und 11 Patienten erstmalig rheumatologisch vor. Bei allen Patienten ergab das Reflex-Testing nach positiver ANCA-IFT ein positives Ergebnis hinsichtlich des Nachweises von PR-Antikörpern (bei 16 Patienten) und MPO-Antikörpern (bei den restlichen sechs Patienten). Somit konnten bei allen Patienten mit Erstdiagnose einer AAV im Studienzeitraum ein positiver ANCA-IFT sowie auch positive PR-3 beziehungsweise MPO-AK nachgewiesen werden. Auch in der Literatur wird beschrieben, dass eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer AAV

bei der Kombination der IFT und der dem Fluoreszenzmuster entsprechender Antikörperbestimmung vorliegt [82–84].

Durch unserer Beobachtung und auch durch die Ergebnisse anderer Studien zeigt sich, dass die ANCA-Testung verbessert werden kann, indem man die Testung nur bei Vorhandensein einer entsprechenden klinischen Situation und einer hohen Wahrscheinlichkeit, eine AAV zu diagnostizieren, beschränkt [84].

Zusätzlich fiel in unseren Untersuchungen auf, dass sich in der Gruppe der Patienten mit positiver ANCA-IFT im Gegensatz zu den Kontrollgruppen öfter und deutlicher erhöhte Werte der Blutsenkungsgeschwindigkeit, des CRP-Werts und des Eiweiß-Kreatinin-Quotienten sowie Auffälligkeiten in der Urindiagnostik und ein erniedrigter Hämoglobin-Wert zeigten. Desweiteren war in dieser Patientengruppe öfter eine entzündlich rheumatische Erkrankung bekannt. Die Patienten erhielten bereits zum Untersuchungszeitpunkt signifikant häufiger eine Therapie mit DMARDS. Zusätzlich fielen öfter ein positiver ANA-Titer und erhöhte Rheumafaktoren auf. Ein Erklärungsansatz dafür ist, dass das Vorhandensein von ANCA bei anderen autoentzündlichen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder Systemischer Lupus erythematodes mit einer hohen entzündlichen Aktivität einhergeht [107,108]. Dies könnte demnach auch öfter in renalen Manifestationen resultieren. Zudem zeigten Falk und Kollegen, dass ANCA durch Induktion von Neutrophilen und Aktivierung von Zytokinen und Chemokinen entzündliche Prozesse verursachen können [61,76,109], was sich auch in erhöhten Entzündungsparametern widerspiegeln könnte.

4.4 Limitation und Stärken der Studie

Eine Schwäche der Arbeit zeigt sich durch das Zielantigen. Auch wenn die Hauptantigene von ANCA PR-3 und MPO-AK sind, gibt es noch viele weitere Antigene, wodurch sich viele falsch positive ANCA-IFT ergaben. Außerdem handelt es sich um retrospektives Studiendesign, wodurch die klinischen Daten nur durch die elektronische Dokumentation verfügbar waren. Zudem wurden in der Auswertung Krankheiten, die nicht dem entzündlich-rheumatischen Formenkreis wie Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Tuberkulose, Medikamenteneinnahme oder chronische Infektionen nicht erfasst. Eine Stärke der Arbeit ist sicherlich der große Datensatz, den das ANCA-Screening über ein Jahrzehnt möglich macht und so nicht standardmäßig in Deutschland durchgeführt wurde, weswegen solche Untersuchungen bisher wenig in der Literatur beschrieben wurden.

5. Zusammenfassung

Von August 2006 bis Juli 2016 wurden in einem Fachkrankenhaus für Rheumatologie 24092 ANCA-IFT durchgeführt. Hierbei ergaben sich 90% negative, 5% positive und 5% zweifelhafte Ergebnisse. Zur weiteren Untersuchung mittels korrelierender klinischer Daten wurden anhand der elektronischen Dokumentation weitere Parameter für den Zeitraum Januar 2014 bis Juli 2016 die Anzahl der durchgeführten ANCA-IFT ermittelt. In diesem Zeitraum wurden 8822 ANCA-IFT bei 6236 Patienten durchgeführt. Hier ergaben sich 5% positive, 7% zweifelhafte und 88% negative Ergebnisse. Die 404 positiven Ergebnisse zeigten sich bei 278 Patienten. Davon gaben 77% der Patienten ihr Einverständnis zur retrospektiven Erfassung klinischer Daten aus den Krankenakten. Als Kontrollgruppe wurden jeweils 100 Patientendaten ab Juli 2016 mit negativer beziehungsweise positiver ANCA-IFT untersucht. Bei der Untersuchungsgruppe fanden sich bei insgesamt 28% der Patienten mit positivem ANCA-IFT-Ergebnisse eine AAV, davon konnten 10% erstmalig diagnostiziert werden. Bei der Patientengruppe mit zweifelhafter ANCA IFT fanden sich sechs Fälle von bereits bekannter AAV, bei der Patientengruppe mit negativer ANCA-IFT konnte keine AAV nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit einem positivem ANCA-IFT-Ergebnis fallen öfter erhöhte Entzündungsparameter, ein erniedrigter Hämoglobinwert, positive ANA-Titer, erhöhte Rheumafaktoren und Auffälligkeiten hinsichtlich der Urin-Diagnostik mit erhöhtem Eiweiß-Kreatinin-Quotienten auf. Zudem wurden diese Patienten bei zum Untersuchungszeitpunkt bekannten rheumatologisch-entzündlichen Erkrankungen öfter mit DMARDs behandelt. Hieraus lässt sich erkennen, dass die Anwesenheit von ANCA öfter mit einer hohen Entzündungsaktivität einhergeht.

In Anbetracht dieser Ergebnisse und der Ergebnisse anderer Studien erscheint ein Screening mittels ANCA-IFT für alle Patienten, die sich in eine fachärztliche rheumatologische Abklärung begeben, ohne dass klinisch eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit für eine AAV besteht nicht sinnvoll. Unsere Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass ein auffälliger Urinbefund bezüglich Leukozyturie, Erythrozyturie oder Proteinurie ein sinnvolles Selektionskriterium darstellen könnten, welche Patienten in rheumatologischer Abklärung konsekutiv einer ANCA-Untersuchung unterzogen werden könnten.

Zielsetzungen weiterführender Arbeiten könnten sich darauf beziehen, bei welchen klinischen und laborchemischen Konstellationen ANCA-Testungen sinnvoll sind, wodurch die Effektivität dieser Untersuchungen gesteigert werden könnte

6 Literaturverzeichnis

1. Manger B, Schmidt KL. Checkliste XXL Rheumatologie. 3rd ed. Checklisten der aktuellen Medizin. Stuttgart, New York: Thieme; 2005. XI, 586 S.
2. Müller-Ladner U, Zgouras D, Lindhoff-Last E. Vaskulitis, Thrombophlebitis. In: Pöttsch B, Madlener K, editors. Hämostaseologie. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 511–28.
3. Puchner R. Rheumatologie aus der Praxis. Dordrecht: Springer; 2010. 1 online resource (xv, 262).
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum. 1994;37(2):187–92. PubMed PMID: 8129773.
5. Holl-Ulrich K. Vaskulitis: Neue Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz 2012. Z Rheumatol. 2014;73(9):823–33; quiz 834–5. doi: 10.1007/s00393-014-1477-x. PubMed PMID: 25269877.
6. Csernok E, Holle JU. Twenty-eight years with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): how to test for ANCA - evidence-based immunology? Auto Immun Highlights. 2010;1(1):39–43. doi: 10.1007/s13317-010-0007-3. PubMed PMID: 26000106.
7. Schirmer JH, Moosig F. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Z Rheumatol. 2017;76(Suppl 3):75–6. doi: 10.1007/s00393-017-0393-2. PubMed PMID: 29071483.
8. Holl-Ulrich K. Vaskulitis. Neue Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz 2012. Pathologe. 2013;34(6):569–79; quiz 580–1. doi: 10.1007/s00292-013-1796-8. PubMed PMID: 24154756.
9. Lamprecht P, Ahmadi-Simab K, Gross WL, Hellmich B. Rheumatologie -- Teil 3. Aktuelle Forschungsergebnisse zur Epidemiologie, Diagnose und Therapie von primär systemischen Vaskulitiden. Med Klin (Munich). 2006;101(3):212–25. doi: 10.1007/s00063-006-1027-7. PubMed PMID: 16648979.
10. Hellmich B, Csernok E, Gross WL. 20 years with ANCA (antineutrophil cytoplasmic autoantibodies): from seromarker to a major pathogenic player in vasculitis. J Leukoc Biol. 2003;74(1):1–2. PubMed PMID: 12832436.
11. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit Über eine rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. Beitrag pathologische Anatomie;36–68.
12. Woywodt A, Haubitz M, Haller H, Matteson EL. Wegener's granulomatosis. The Lancet. 2006;367(9519):1362–6. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68583-8.
13. Pöttsch B, Madlener K, editors. Hämostaseologie. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. 1 online resource (xxv, 972).
14. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? Ann Rheum Dis. 2010;69(11):1934–9. doi: 10.1136/ard.2010.130203. PubMed PMID: 20511614.
15. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2007;66(5):605–17. doi: 10.1136/ard.2006.062711. PubMed PMID: 17170053.
16. Groot K de, Reinhold-Keller E. Wegener-Granulomatose und mikroskopische Polyangiitis. Z Rheumatol. 2009;68(1):49–63; quiz 64. doi: 10.1007/s00393-008-0425-z. PubMed PMID: 19184066.

17. Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(1):48–55. PubMed PMID: 11148715.
18. Rasmussen N, Jayne DRW, Abramowicz D, Andrassy K, Bacon PA, Cohen Tervaert JW, et al. European therapeutic trials in ANCA-associated systemic vasculitis: Disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials EUROPEAN COMMUNITY STUDY GROUP ON CLINICAL TRIALS IN SYSTEMIC VASCULITIS ECSYSTASTRIAL (BMHI-Cr93-1078). *Clinical & Experimental Immunology*. 1995;101:29–34. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb06161.x.
19. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nolle B, Ambrosch P, Heller M, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):257–66. doi: 10.1002/art.27763. PubMed PMID: 20862686.
20. Holle JU, Reinhold-Keller E, Gross WL. Update Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener-Granulomatose). *Z Rheumatol*. 2012;71(9):745–53. doi: 10.1007/s00393-012-0982-z. PubMed PMID: 23138551.
21. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1101–7. PubMed PMID: 2202308.
22. Kerstein A, Holl-Ulrich K, Müller A, Riemekasten G, Lamprecht P. Granulomatose mit Polyangiitis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017;142(1):24–31. doi: 10.1055/s-0042-111610. PubMed PMID: 28056474.
23. https://www.eular.org/recommendations_eular_acr.cfm.
24. Groot K de, Gross WL, Herlyn K, Reinhold-Keller E. Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol*. 2001;55(1):31–8. PubMed PMID: 11200865.
25. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87(11):671–8. PubMed PMID: 7820541.
26. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):371–80. PubMed PMID: 9041949.
27. Hellmich B. Aktuelle Leitlinien zu ANCA-assoziierten Vaskulitiden: Gemeinsamkeiten und Unterschiede. *Z Rheumatol*. 2016. doi: 10.1007/s00393-016-0223-y. PubMed PMID: 27848024.
28. Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen EC, Jennette JC, et al. Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol*. 2003;120(3):312–8. doi: 10.1309/WAEP-ADW0-K4LP-UHFN. PubMed PMID: 14502794.
29. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1329–37. doi: 10.1093/rheumatology/kem107. PubMed PMID: 17553910.
30. Komocsi A, Reuter M, Heller M, Murakozi H, Gross WL, Schnabel A. Active disease and residual damage in treated Wegener's granulomatosis: an observational study using

- pulmonary high-resolution computed tomography. *Eur Radiol.* 2003;13(1):36–42. doi: 10.1007/s00330-002-1403-5. PubMed PMID: 12541108.
31. Cordier JF. A lung biopsy is unnecessary in the management of ANCA-positive patients with chest-roentgenographic abnormalities. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1996;13(3):235–7. PubMed PMID: 8946590.
 32. Holle JU. ANCA-assoziierte Vaskulitiden. *Internist (Berl).* 2015;56(1):41-50; quiz 51-2. doi: 10.1007/s00108-014-3613-8. PubMed PMID: 25502657.
 33. Holl-Ulrich K, Noack F, Feller AC. Vaskulitis: Histopathologie und Differenzialdiagnose. *Z Rheumatol.* 2009;68(4):320–8. doi: 10.1007/s00393-008-0402-6. PubMed PMID: 19337743.
 34. McGeoch L, Twilt M, Fomorica L, Bakowsky V, Barra L, Benseler S, et al. CanVasc recommendations for the management of antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitides - Executive summary. *Can J Kidney Health Dis.* 2015;2:43. doi: 10.1186/s40697-015-0078-1. PubMed PMID: 26557369.
 35. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583–94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133. PubMed PMID: 27338776.
 36. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(12):2306–9. doi: 10.1093/rheumatology/ket445. PubMed PMID: 24729399.
 37. Suppiah R, Judge A, Batra R, Flossmann O, Harper L, Hoggund P, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(4):588–96. doi: 10.1002/acr.20433. PubMed PMID: 21452269.
 38. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, JR, et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med.* 2005;142(8):620–6. PubMed PMID: 15838068.
 39. Stratta P, Marcuccio C, Campo A, Sandri L, Messuerott A, Colla L, et al. Improvement in relative survival of patients with vasculitis: study of 101 cases compared to the general population. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008;21(3):631–42. PubMed PMID: 18831931.
 40. Eriksson P, Jacobsson L, Lindell A, Nilsson J-A, Skogh T. Improved outcome in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis? A retrospective analysis of 95 cases in two cohorts. *J Intern Med.* 2009;265(4):496–506. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02060.x. PubMed PMID: 19141094.
 41. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, Groot K de, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1036–43. doi: 10.1136/ard.2009.109389. PubMed PMID: 19574233.
 42. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, Heller M, Ambrosch P, Noelle B, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):327–33. doi: 10.1136/ard.2011.153601. PubMed PMID: 22021864.
 43. Seo P, Min Y-I, Holbrook JT, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R, et al. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's

- Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2168–78. doi: 10.1002/art.21117. PubMed PMID: 15986348.
44. Wohlwill F. Über die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarteriitis nodosa. *Virchows Arch. path Anat.* 1923;246(1):377–411. doi: 10.1007/BF01947911.
 45. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999;42(3):421–30. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:3<421:AID-ANR5>3.0.CO;2-6. PubMed PMID: 10088763.
 46. Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology.* 2004;9(2):190–6. doi: 10.1111/j.1440-1843.2004.00581.x. PubMed PMID: 15182268.
 47. Churg J, STRAUSS L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951;27(2):277–301. PubMed PMID: 14819261.
 48. Zwerina J. Das Churg-Strauss-Syndrom. *Z Rheumatol.* 2008;67(2):137-43; quiz 144. doi: 10.1007/s00393-008-0284-7. PubMed PMID: 18309498.
 49. Perez Alaminos R, Martinez C, Espinoza LR. IgG4-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(8):348. doi: 10.1007/s11926-013-0348-9. PubMed PMID: 23794082.
 50. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, Maritati F, Alberici F, Beyer C, et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):390–3. doi: 10.1136/ard.2011.155382. PubMed PMID: 22121132.
 51. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(1):26–37. PubMed PMID: 9990352.
 52. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1094–100. PubMed PMID: 2202307.
 53. Moosig F, Hellmich B. Update Churg-Strauss-Syndrom. *Z Rheumatol.* 2012;71(9):765–70. doi: 10.1007/s00393-012-0985-9. PubMed PMID: 23138554.
 54. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005;143(9):632–8. PubMed PMID: 16263885.
 55. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996;75(1):17–28. PubMed PMID: 8569467.
 56. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(9):2865–71. doi: 10.1093/ndt/gfq852. PubMed PMID: 21325353.
 57. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene J-P, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2007;57(4):686–93. doi: 10.1002/art.22679. PubMed PMID: 17471546.
 58. Metzler C, Hellmich B, Gause A, Gross WL, Groot K de. Churg Strauss syndrome--successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(6 Suppl 36):S52-61. PubMed PMID: 15675136.
 59. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene J-P, Lauque D, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective,

- randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):586–94. doi: 10.1002/art.23198. PubMed PMID: 18240234.
60. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(5):323–30. PubMed PMID: 16148732.
 61. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *The Lancet.* 2006;368(9533):404–18. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69114-9.
 62. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285(6342):606. PubMed PMID: 6297657.
 63. Csernok E, Reichel P, Gross WL. Neue Aspekte der Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)- Diagnostik bei Vaskulitiden. *Z Rheumatol.* 2002;61(4):367–77. doi: 10.1007/s00393-002-0427-1.
 64. Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol.* 1999;111(4):507–13. PubMed PMID: 10191771.
 65. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int.* 1994;46(1):1–15. PubMed PMID: 7933826.
 66. Jenne DE, Tschopp J, Ludemann J, Utecht B, Gross WL. Wegener's autoantigen decoded. *Nature.* 1990;346(6284):520. doi: 10.1038/346520a0. PubMed PMID: 2377228.
 67. Jennette JC, Hoidal JR, Falk RJ. Specificity of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies for proteinase 3. *Blood.* 1990;75(11):2263–4. PubMed PMID: 2189509.
 68. Tervaert JWC, Heeringa P. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides: are ANCA really pathogenic? *Neth J Med.* 2003;61(12):404–7. PubMed PMID: 15025415.
 69. Pendergraft WF3, Preston GA, Shah RR, Tropsha A, Carter CW, JR, Jennette JC, et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med.* 2004;10(1):72–9. doi: 10.1038/nm968. PubMed PMID: 14661018.
 70. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, Jong PE de, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994;120(1):12–7. PubMed PMID: 8250451.
 71. Pudifin DJ, Duursma J, Gathiram V, Jackson TF. Invasive amoebiasis is associated with the development of anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Clin Exp Immunol.* 1994;97(1):48–51. PubMed PMID: 8033420.
 72. Gilligan HM, Bredy B, Brady HR, Hebert MJ, Slayter HS, Xu Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming. *J Exp Med.* 1996;184(6):2231–41. PubMed PMID: 8976178.
 73. Day CJ, Hewins P, Savage CO. New developments in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(6 Suppl 32):S35-48. PubMed PMID: 14740426.
 74. Yang JJ, Tuttle RH, Hogan SL, Taylor JG, Phillips BD, Falk RJ, et al. Target antigens for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) are on the surface of primed and

- apoptotic but not unstimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol*. 2000;121(1):165–72. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01228.x.
75. Csernok E, Ludemann J, Gross WL, Bainton DF. Ultrastructural localization of proteinase 3, the target antigen of anti-cytoplasmic antibodies circulating in Wegener's granulomatosis. *Am J Pathol*. 1990;137(5):1113–20. PubMed PMID: 2240162.
 76. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(11):4115–9. PubMed PMID: 2161532.
 77. Schreiber A, Luft FC, Kettritz R. Membrane proteinase 3 expression and ANCA-induced neutrophil activation. *Kidney Int*. 2004;65(6):2172–83. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00640.x. PubMed PMID: 15149330.
 78. Kamesh L, Harper L, Savage COS. ANCA-positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(7):1953–60. PubMed PMID: 12089393.
 79. Steiner K, Moosig F, Csernok E, Selleng K, Gross WL, Fleischer B, et al. Increased expression of CTLA-4 (CD152) by T and B lymphocytes in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol*. 2001;126(1):143–50. PubMed PMID: 11678911.
 80. Csernok E. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and pathogenesis of small vessel vasculitides. *Autoimmun Rev*. 2003;2(3):158–64. PubMed PMID: 12848957.
 81. Tse WY, Nash GB, Hewins P, Savage COS, Adu D. ANCA-induced neutrophil F-actin polymerization: implications for microvascular inflammation. *Kidney Int*. 2005;67(1):130–9. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00063.x. PubMed PMID: 15610236.
 82. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int*. 1998;53(3):743–53. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00807.x. PubMed PMID: 9507222.
 83. Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol*. 2001;28(7):1584–90. PubMed PMID: 11469466.
 84. Csernok E, Kempiners N, Hellmich B. Paradigmenwechsel in der ANCA-Diagnostik: Neue internationale Konsensusempfehlungen. *Z Rheumatol*. 2017. doi: 10.1007/s00393-016-0240-x. PubMed PMID: 28058500.
 85. Mahler M, Radice A, Yang W, Bentow C, Seaman A, Bianchi L, et al. Development and performance evaluation of novel chemiluminescence assays for detection of anti-PR3 and anti-MPO antibodies. *Clin Chim Acta*. 2012;413(7-8):719–26. doi: 10.1016/j.cca.2012.01.004. PubMed PMID: 22265712.
 86. Damoiseaux JGMC, Slot MC, Vaessen M, Stegeman CA, van Paassen P, Tervaert JWC. Evaluation of a new fluorescent-enzyme immuno-assay for diagnosis and follow-up of ANCA-associated vasculitis. *J Clin Immunol*. 2005;25(3):202–8. doi: 10.1007/s10875-005-3863-2. PubMed PMID: 15981084.
 87. Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):494–501. doi: 10.1038/nrrheum.2014.78. PubMed PMID: 24890776.
 88. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, van Paassen P, Baslund B, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis*. 2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209507. PubMed PMID: 27481830.

89. Tan L, Jiao A, Chen J, Feng X, Xu L, He S, et al. Analysis of Antineutrophil Cytoplasm Antibody from 118 730 Patients in Tertiary Hospitals in Jiangxi Province, China. *Med Sci Monit.* 2017;23:4312–20. doi: 10.12659/MSM.905880.
90. Tsiveriotis K, Tsirogianni A, Pipi E, Soufleros K, Papasteriades C. Antineutrophil cytoplasmic antibodies testing in a large cohort of unselected greek patients. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:626495. doi: 10.4061/2011/626495. PubMed PMID: 21687647.
91. Rao DA, Wei K, Merola JF, O'Brien WR, Takvorian SU, Dellaripa PF, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (MPO-ANCA) and Proteinase 3-ANCA without Immunofluorescent ANCA Found by Routine Clinical Testing. *J Rheumatol.* 2015;42(5):847–52. doi: 10.3899/jrheum.140941. PubMed PMID: 25834211.
92. Stone JH, Talor M, Stebbing J, Uhlfelder ML, Rose NR, Carson KA, et al. Test characteristics of immunofluorescence and ELISA tests in 856 consecutive patients with possible ANCA-associated conditions. *Arthritis Care Res.* 2000;13(6):424–34. PubMed PMID: 14635320.
93. Xin G, Zhao M-H, Wang H-Y. Detection rate and antigenic specificities of antineutrophil cytoplasmic antibodies in chinese patients with clinically suspected vasculitis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11(3):559–62. doi: 10.1128/CDLI.11.3.559-562.2004. PubMed PMID: 15138182.
94. Zhao MH, Jones SJ, Lockwood CM. Bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) is an important antigen for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 1995;99(1):49–56. PubMed PMID: 7813109.
95. McLaren JS, Stimson RH, McRorie ER, Coia JE, Luqmani RA. The diagnostic value of anti-neutrophil cytoplasmic antibody testing in a routine clinical setting. *QJM.* 2001;94(11):615–21. PubMed PMID: 11704691.
96. Vassilopoulos D, Hoffman GS. Clinical Utility of Testing for Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6:45–51.
97. Afeltra A, Sebastiani GD, Galeazzi M, Caccavo D, Ferri GM, Marcolongo R, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in synovial fluid and in serum of patients with rheumatoid arthritis and other types of synovitis. *J Rheumatol.* 1996;23(1):10–5. PubMed PMID: 8838502.
98. Mustila A, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Huhtala H, Miettinen A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with early rheumatoid arthritis: an early marker of progressive erosive disease. *Arthritis Rheum.* 2000;43(6):1371–7. doi: 10.1002/1529-0131(200006)43:6<1371:AID-ANR22>3.0.CO;2-R. PubMed PMID: 10857797.
99. Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani GD, Bellisai F, Marcolongo R, Cervera R, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16(5):541–6. PubMed PMID: 9779300.
100. Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum.* 1998;41(9):1521–37. doi: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1521:AID-ART2>3.0.CO;2-A. PubMed PMID: 9751084.
101. Merkel PA, Polisson RP, Chang Y, Skates SJ, Niles JL. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med.* 1997;126(11):866–73. PubMed PMID: 9163287.

102. Merkel PA. Drugs associated with vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10(1):45–50. PubMed PMID: 9448989.
103. Edgar JD, McMillian SA, Bruce IN, Conlan SK. An audit of ANCA in routine clinical practice. *The Fellowship of Postgraduate Medicine*.
104. Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, Lew RA, Katz JN, Shmerling RH. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med*. 2002;162(13):1509–14. PubMed PMID: 12090888.
105. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):882–9. doi: 10.1093/rheumatology/ket440. PubMed PMID: 24425780.
106. Sinclair D, Saas M, Stevens JM. The effect of a symptom related "gating policy" on ANCA requests in routine clinical practice. *J Clin Pathol*. 2004;57(2):131–4. PubMed PMID: 14747434.
107. Manolova I, Dantcheva M. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Bulgarian patients with rheumatoid arthritis: characterization and clinical associations. *Rheumatol Int*. 2005;26(2):107–14. doi: 10.1007/s00296-004-0517-2. PubMed PMID: 16341903.
108. Knight A, Ekbohm A, Brandt L, Askling J. What is the significance in routine care of c-ANCA/PR3-ANCA in the absence of systemic vasculitis? A case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3 Suppl 49):S53-6. PubMed PMID: 18799054.
109. Falk RJ, Jennette JC. ANCA are pathogenic--oh yes they are! *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(7):1977–9. PubMed PMID: 12089397.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: c-ANCA und p-ANCA in Ethanolfixierung

Abbildung 2: Entstehung von PR3-ANCA nach der Autoantigen-Komplementaritätstheorie

Abbildung 3: Ermittlung aller ANCA-IFT-Bestimmung im Studienzeitraum 2006 bis 2016

Abbildung 4: Ermittlung der Patientengruppen zur retrospektiven klinischen Auswertung

Abbildung 5: Ergebnisse der ANCA-IFT-Bestimmungen (n=24092) im Studienzeitraum 2006 bis 2016

Abbildung 6: Ergebnisse für PR3- und MPO-AK bei 1155 Bestimmungen mit positivem ANCA-IFT-Ergebnis

Abbildung 7: Ergebnisse für PR3- und MPO-AK bei 1282 Bestimmungen mit zweifelhaftem ANCA-IFT-Ergebnis

Abbildung 8: Ergebnisse für PR3- und MPO-AK bei 21640 Bestimmungen mit positivem ANCA-IFT-Ergebnis

Abbildung 9: Festlegung der Untersuchungs – und Kontrollgruppen

Abbildung 10: ANCA-IFT-Bestimmungen im Zeitraum Januar 2014 bis Juli 2016 (n=8822)

Abbildung 11: Einverständnis der Patienten mit positiver ANCA-IFT-Bestimmung im Zeitraum Januar bis Juli 2016 (n=278)

Abbildung 12: Blutsenkungsgeschwindigkeit in der Untersuchungsgruppe und in den beiden Kontrollgruppen

Abbildung 13: Verteilung der Blutsenkungsgeschwindigkeit in der Untersuchungs- und in den Kontrollgruppen

Abbildung 14: Höhe des CRP-Werts in Untersuchungs- und Kontrollgruppen

Abbildung 15: Verteilung der Höhe des CRP-Werts in Untersuchungs- und Kontrollgruppe

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nomenklatur systemischer Vaskulitiden

Tabelle 2: ACR-Kriterien zur Klassifikation GPA

Tabelle 3: Definition von GPA-Phänotypen und Krankheitsverläufen (European League Against Rheumatism)

Tabelle 4: ACR-Klassifikationskriterien Churg-Strauss-Syndrom (heute EGPA)

Tabelle 5: Untersuchte laborchemische Parameter und klinikinterne Normwerte

Tabelle 6: Anamnestische, klinische und laborchemische Daten der vier untersuchten Gruppen

Tabelle 7: Relative Häufigkeit verschiedener Parameter in Untersuchungs- und Kontrollgruppe (ANCA-IFT negativ)

Tabelle 8: Mittelwerte verschiedener Parameter und Ergebnisse des T-Tests für Untersuchungsgruppe und Kontrollgruppe (negatives ANCA-IFT-Ergebnis)

Tabelle 9: Relative Häufigkeit verschiedener Parameter in Untersuchungs- und Kontrollgruppe (ANCA-IFT zweifelhaft)

Tabelle 10: Mittelwerte verschiedener Parameter und Ergebnisse des T-Tests für Untersuchungsgruppe und Kontrollgruppe (zweifelhaftes ANCA-IFT-Ergebnis)

Tabelle 11: Relative Häufigkeit verschiedener Parameter in den beiden Kontrollgruppen

Tabelle 12: Mittelwerte verschiedener Parameter und Ergebnisse des T-Tests für die beiden Kontrollgruppen

Tabelle 13: retrospektive Arbeiten bezüglich ANCA-Diagnostik

Tabelle 14: Eigene Ergebnisse und Ergebnisse externer Studien hinsichtlich ANCA-IFT und PR3/MPO-AK-Nachweis

7.3 Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitats gekennzeichnet.

Weitere Personen waren an der inhaltlich materiellen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe eines Promotionsberaters oder anderer Personen in Anspruch genommen. Niemand hat von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides Statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der obigen Versicherung an Eides Statt wurde ich über die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

8. Lebenslauf

9. Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Herrn Professor Dr.med Fleck und an Herrn PD Dr. Ehrenstein für die Aufgabenstellung und die herzliche Unterstützung in meiner klinischen Ausbildung und den Berufseinstieg.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Ehrenstein für die sehr engagierte und wohlwollende Betreuung dieser Arbeit und seine Hilfestellung bei der Datenerhebung und Auswertung der Ergebnisse bedanken.

Zudem geht mein besonderer Dank an Frau Elisabeth Reiß für ihre herzliche und engagierte Mitarbeit und die mir entgegen gebrachte Hilfsbereitschaft sowie an Frau Margit Dollinger für die ausführlichen labortechnischen Erklärungen und die Bereitstellung von Bild-und Informationsmaterial.

Ferner danke ich meiner Familie, meinen Freunden und meinem Partner für die Unterstützung während meines Studiums und bei der Fertigstellung meiner Promotion. Mein besonderer Dank geht hierbei an Frau Josefa „Fini“ Lohr, der ich diese Arbeit widmen möchte.